

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Düsseldorf

Direktoren: Prof. Dr. med. K. Kremer
Prof. Dr. med. W. Bircks

Organischer Hyperinsulinismus
Erfahrungsbericht der Düsseldorfer Chirurgischen Klinik

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Margarete Kleinschmidt

1978

1979

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Düsseldorf

Direktoren: Prof.Dr.med.K.Kremer
Prof.Dr.med.W.Bircks

ORGANISCHER HYPERINSULINISMUS.

ERFAHRUNGSBERICHT DER DÜSSELDORFER CHIRURGISCHEN KLINIK

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines

Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Margarete Kleinschmidt

1978



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez. :

Prof.Dr.H.Reinauer

Referent

gez.: Prof.Dr.R.Sailer

Korreferent

gez.:

Prof.Dr.H.Zimmermann

INHALTSVERZEICHNIS

I. Allgemeiner Teil

1.) Geschichtliches

2.) Symptomatik

3.) Differentialdiagnose

4.) Laboratoriumsdiagnostik

5.) Lokalisationsdiagnostik

a) Arteriographie

b) Szintigraphie

c) Sonographie

d) Vitalfärbung

6.) Therapie

a) Chirurgische Therapie

α . Enukleation

β . Resektion

γ . Problematik der Blindresektion

b) Medikamentöse Therapie

α . Insulin-antagonistische Substanzen

β . Sekretionshemmung von Beta-Zellen

γ . Selektive Zerstörung von Beta-Zellen

II. Eigenes Krankengut

1.) Tests und Methoden

2.) Symptome und Fehldiagnosen

3.) Ergebnisse

a) der Laboratoriumsdiagnostik

b) der Lokalisationsdiagnostik

c) der chirurgischen Therapie

d) der Histologie

e) postoperative Komplikationen

f) der medikamentösen Therapie

g) der Nachuntersuchung

III. Diskussion

IV. Anhang

V. Literaturverzeichnis

ALLGEMEINER TEIL

=====

GESCHICHTLICHES

Im Jahre 1869 entdeckte Paul LANGERHANS die "insulae pancreatis", ohne ihre Funktion als insulinproduzierende Zellen zu erkennen. 1902 wurde von NICHOLLS (61) erstmalig ein Inselzelltumor des Pankreas im Autopsiepräparat erkannt und beschrieben. 20 Jahre später fanden BANTING und BEST (3) das Insulin. 1924 definierte HARRIS (38) das Syndrom des organischen Hyperinsulinismus, nachdem er die Folgen einer Insulinüberdosierung beobachtet hatte. 1927 berichtete WILDER (89) über ein von W.J.MAYO chirurgisch behandeltes Insulinom mit Lebermetastasen - der Patient verstarb ein Jahr nach der Operation - und 1929 HOWLAND et al. (44) über eine erfolgreiche Entfernung eines Insulin-produzierenden geringgradig bösartigen Adenoms durch GRAHAM. Nach Resektion des Tumors sistierten die hypoglykämischen Anfälle. Dies war die erste Beobachtung einer Kombination Hypoglykämiesyndrom und Insulin-sezernierender Pankreastumor. 1935 veröffentlichte WHIPPLE (85) einen Bericht über acht Patienten mit organischem Hyperinsulinismus. 1938 erfolgte die Hypoglykämiedefinition durch WHIPPLE:

1. Nüchternblutzucker < 50 mg/dl
2. wiederholte hypoglykämische Anfälle durch Hunger
3. Linderung der Symptome bei oraler oder intravenöser Glukosezufuhr.

Das Vorhandensein dieser WHIPPLE'schen Trias kann die Verdachtsdiagnose eines hormonaktiven Insulinoms erhärten, jedoch nicht beweisen. Erst seit Einführung der Radioimmuninsulinbestimmung durch YALOW und BERSON (90) im Jahre 1960 ist eine präzise Diagnosestellung des organischen Hyperinsulinismus möglich geworden. Die in der Weltliteratur publizierten Fälle wurden in zahlreichen Sammelstatistiken zusammengetragen. 1944 berichtete

WHIPPLE (86) über 134 Adenompatienten, von denen 106 operiert worden waren. 1960 erschien eine Sammelstatistik von HOWARD, MOSS und RHOADS (59), die 459 Inselzelladenome umfaßt. 1966 stellten MEYTHALER und MÖLLER (73) 691 Fälle von organischem Hyperinsulinismus zusammen. STEFANINI (73) veröffentlichte 1974 eine Arbeit über 1067 von ihm aus dem Schrifttum zusammengetragenen β -Zelltumoren des Pankreas.

Symptomatik

In den letzten Jahren ist die Diagnose "Hypoglykämie" zunehmend als Entschuldigungsgrund menschlichen Versagens mißbraucht worden und geriet daher zunehmend ins Kreuzfeuer. Um eine echte hypoglykämische Attacke von menschlich unkontrolliertem Verhalten und mangelnder Selbstdisziplin zu unterscheiden, bedarf es ihrer exakten Definition. Übereinstimmend wird ein Blutglukosespiegel $< \text{als } 40 \text{ mg/dl}$ oder $< \text{als } 50 \text{ mg/dl}$ aber mit entsprechenden klinischen Erscheinungen gefordert. Die Symptomatik der Hypoglykämie (Tab. 1) ist so verwirrend, daß man bei dem bunten Bild der neuroglykopenischen und adrenergen Symptome die oft späte Diagnosestellung und die hohe Zahl an Fehldiagnosen verstehen kann. Die zentralnervösen Störungen demonstrieren die Anfälligkeit dieses Organsystems gegen eine Unterzuckerung. Das Gehirn reagiert empfindlicher auf Glukose- als auf Sauerstoffmangel, da keine Azidose eintritt, die zur Vasodilatation führt. Da die Glukose den einzigen Energielieferanten des ZNS darstellt, führen rezidivierende hypoglykämische Zustände unweigerlich zu einer irreversiblen Hirnschädigung. Die adrenergen Symptome entsprechen der physiologischen Antwort einer Adrenalinausschüttung auf eine hypoglykämische Stoffwechsellage. Man hat die klinischen Erscheinungen auch mit der jeweiligen Blutzuckerkonzentration im Serum in Verbindung zu bringen versucht (33). Auch wenn keine strengen

proportionalen Beziehungen zwischen der klinischen Symptomatik und dem aktuellen Blutzuckerspiegel hergestellt werden können, so kommt es doch im allgemeinen bei Werten von 80 bis 65 mg/dl zu vegetativen Zeichen, bei Werten unter 65 mg % zu zentralnervösen Störungen unterschiedlichen Schweregrades. Erschwerend für die Diagnosestellung ist das Fehlen adrenerger Symptome zu Beginn eines hypoglykämischen Anfalls.

<u>I Neuroglykopenie</u>	<u>II Adrenerge Symptome</u>
Konzentrationsverlust	Pulsbeschleunigung
geistige Verwirrtheit	Blutdruckerhöhung
Gedächtnisverlust	Schweißausbruch
Stupor	Unruhe und Angstgefühl
Teilnahmslosigkeit	Übelkeit
Schwindel, Sprach- und Sehstörungen	Kopfschmerzen
Krampfanfälle	Tremor
Somnolenz	Akroparaesthesien
Bewußtlosigkeit	Heißhunger
Halbseitensymptomatik	

Tab. 1: Klinische Symptome der Hypoglykämie

Charakteristisch für den Hyperinsulinismus ist die Gewichtszunahme. Einerseits fördert Insulin den Fettaufbau und hemmt die Lipolyse, andererseits bedingen zahlreiche Mahlzeiten und die gesteigerte Kohlehydratzufuhr die Übergewichtigkeit.

Die Tatsache, daß es im Hypoglykämieanfall zu jedem nur erdenklichen zentralnervösen Symptom kommen kann, erklärt die große Zahl der in der Literatur beschriebenen Fehldiagnosen. Zahlreiche Patienten befanden sich in psychiatrischer oder neurologischer

Behandlung, ehe die Hypoglykämie als Ursache ihrer Anfälle erkannt wurde.

Ist die Diagnose einer Hypoglykämie nach den oben erwähnten Kriterien gesichert, bedarf es noch einiger differentialdiagnostischer Überlegungen, bevor der Patient einer chirurgischen Therapie zugeführt werden kann (Tab.2). Während eine postprandiale Hypoglykämie meist funktioneller Art ist (z.B. das postprandiale Spätsyndrom beim Magenresezierten, funktionelle Hypoglykämie bei vegetativer Labilität mit erhöhtem Vagotonus) sind die bei Nüchternheit auftretenden meist organisch bedingt. Es gilt exogene Ursachen, hepatische Störungen, angeborene Enzymdefekte und einen Mangel an Insulinantagonisten auszuschließen.

I.	mangelhafte Nahrungszufuhr:	Hunger, Mehrverbrauch bei Fieber, körperlicher Belastung, extrapankreatische Tumoren
II.	hepatische Störungen:	Unterfunktion (zirkulatorisch, zirrhös, Hepatitis), Alkoholhypoglykämie
III.	Hypoglykämien bei angeborenen Enzymdefekten:	Glykogenspeicherkrankheit, Galaktosämie, hereditäre Fruktoseintoleranz, renale Glykosurie
IV.	Mangel an Insulinantagonisten:	STH, Glukokortikoide, Katecholamine, Glukagon, Thyroxin
V.	Störungen mit abnormer Insulinsekretion:	Insulinome, idiopathische familiäre Hypoglykämie, Hypoglykämie bei Neugeborenen diabetischer Mütter, funktionelle Hypoglykämie, Leuzinsensitive Hypoglykämie
VI.	Pharmakogenetische Ursachen:	iatrogene oder künstliche Hypoglykämien (Insulinüberschuß, Sulfonylharnstoffe)

Tab. 2: Differentialdiagnose der Hypoglykämie

Besteht auf Grund differentialdiagnostischer Überlegungen der Verdacht auf einen Inselzelltumor, folgt die gezielte Diagnostik der Inselzelladenome.

I. Laboratoriumsdiagnostik

In den früheren Jahren der Insulinomdiagnostik war man auf Nüchternblutzuckerwerte, Bestimmung des Blutzuckers bei entsprechender klinischer Symptomatik, die orale Glukosebelastung und auf die Durchführung des Hungerversuchs angewiesen. Seit der 1960 durch YALOW und BERSON (90) eingeführten Radioimmuninsulinbestimmung wurde das Seruminsulin zum Eckpfeiler der laborchemischen Insulinomdiagnostik. Eine Erweiterung des diagnostischen Programms erfolgte durch die Anwendung zahlreicher Stimulationsteste: Rastinon-, Leuzin-, Arginin- und Glukagontest, die bei Vorliegen eines Betazelltumors zu einer exzessiven Insulinausschüttung mit anhaltender reaktiver Hypoglykämie führen sollen. Da jedoch die autonome Insulinproduktion die pathophysiologische Grundlage des Krankheitsbildes darstellt, stützt sich die Diagnostik der Betazelltumoren auf das Ergebnis der Suppressionssteste. Als einfachster physiologischer Suppressionstest hat sich der von BREIDAHN eingeführte Hungertest bewährt. Als Index für das Vorliegen eines Inselzelltumors gilt nach GRUNT et al. (36) der Grenzwert des Blutglukose/Serum-Insulin-Quotienten von $< 2,5$. Als weitere Suppressionsteste werden in der Literatur beschrieben der Diazoxid-, der DPH- und der Somatostatintest (14,24,42,78).

Während bisher die Differentialdiagnose der Insulinome auf Grund histologischer Kriterien postoperativ bestimmt wurde, konnte der Düsseldorfer Arbeitskreis "Insulinomforschung" Zusammenhänge zwischen der Histologie und der pharmakologischen Supprimierbarkeit der Insulinome feststellen.

II. Lokalisationsdiagnostik

Haben die Laboruntersuchungen die Diagnose Insulinom ergeben, so besteht die Aufgabe des Chirurgen im Auffinden der meist nur kirschgroßen Tumoren. Es ist verständlich, daß er gerne auf Hilfsmittel zurückgreift, die ihm die Suche erleichtern. Für den Lokalisationsnachweis eines Insulinoms stehen folgende Methoden zur Verfügung:

- a) Arteriographie
- b) Szintigraphie
- c) Sonographie
- d) Vitalfärbung.

In der Lokalisationsdiagnostik der Inselzelladenome ist die Treffsicherheit der Angiographie nach wie vor umstritten. Das Bestreben der Radiologen ist es, mit ihrer Hilfe den Tumor

1. präoperativ zu lokalisieren,
2. ektope und multiple Tumoren auszuschließen,
3. Metastasen aufzufinden,
4. evtl. bestehende Gefäßanomalien aufzudecken.

Die erste angiographische Darstellung eines 1,5 cm großen Insulinoms gelang OLSSON 1963 (63). Seine Vermutung, daß die meisten endokrinen Tumoren auf Grund ihrer Hypervaskularisation angiographisch erfaßbar seien, wurde von vielen Autoren bestätigt (11, 23, 32, 55, 67, 83, 91).

Als charakteristische angiographische Kennzeichen eines benignen Insulinoms werden in der Literatur genannt:

1. in der arteriellen Phase: starke Kontrastmittelanreicherung eines retikulären Gefäßnetzes,
2. in der spärarteriellen Phase: homogene, runde, gut abgegrenzte Kontrastmittelanfärbung,

3. Kontrastmittelanreicherung bis in die portovenöse Phase.

Die Kontrastmittelanfärbung kann jedoch auch flüchtig sein (1 - 2 sec) und sich bei zu langsamer Bildfolge der Diagnostik entziehen (6, 19, 83).

Als Zeichen der Malignität gelten:

1. Ein reiches Netzwerk pathologischer Gefäße mit irregulärem Verlauf,
2. Gefäßabbrüche,
3. inhomogene unregelmäßige Kontrastmittelanreicherung
4. infiltrative Stenose der Milzarterie,
5. Nachweis von Lebermetastasen,
6. arterio-venöse Kurzschlußverbindungen.

BOOKSTEIN und OBERMANN (11) stellten 1966 auf Grund ihrer histologischen Studie die Hypothese auf, daß nur 20 % der Insulinoome eine stärkere Vaskularisation und ein erweitertes sinusoidales Muster besäßen. 1973 postulierten sie erneut (68), daß die Größe des Tumors und der Grad seiner Vaskularisation Voraussetzung für seine angiographische Erfäßbarkeit seien und nannten eine angiographische Erfolgsrate von nur 38 % (15 von 40). Die Grenze der angiographischen Erfäßbarkeit liegt nach ihren Angaben bei 0,8 - 1 cm Durchmesser.

Mehrere Autoren (2, 6, 28, 71, 83), die in ihren Untersuchungsreihen gut und schlecht vaskularisierte Tumoren mit und ohne ausgeprägtem sinusoidalem Muster angiographisch darstellen konnten, machen für die teilweise schlechten Resultate technische Mängel, den zu geringen Durchmesser der Adenome und die Fettleibigkeit der Patienten verantwortlich. Sie vermuten, daß die Ergebnisse verbessert und die in der Literatur angegebene Mindestgröße von 1,5 cm Durchmesser unterschritten werden könnte, wenn man der technischen Qualität mehr Aufmerksamkeit schenken würde. Optimale Bedin-

gungen sind gegeben bei:

1. einer ausreichenden Kontrastmittelmenge (A. coeliaca 50 - 60 cm³,
A. mesenterica superior 40 - 50 cm³)
2. superselektiven Methoden (Katheterisierung geeigneter Äste)
3. simultane Luftblähung des Magens
4. schnelle Bildfolge (4 Bilder pro Sekunde)
5. Vergrößerungs- und Subtraktionsverfahren
6. Stereoröntgenographie.

Die bisher in der Literatur aufgezeichneten Resultate der selektiven Angiographie der Arteria coeliaca und Arteria mesenterica superior sind nicht einheitlich, sie schwanken zwischen 20 und 80 %. BOOKSTEIN und OBERMANN nennen eine Erfolgsrate von 20 bzw. 38 % (11, 68). GRAY u. Mitarb. (32) haben 1970 in einer Sammelstatistik eine von 63 % festgestellt (26 von 41). Van de WEYER et al. (83) nehmen auf Grund einer Literaturzusammenstellung (39 Fälle) und eigener Ergebnisse (11 Fälle) an, daß 60 bis 80 % der Adenome lokalisierbar sind. HEGER et al. (40) geben eine Trefferquote im Schrifttum von 77 % an (51 von 66), im eigenen Krankengut eine von nur 50 % (2 von 4). DEININGER(19) hat mit superselektiver Angiographie 72 % der Adenome dargestellt (8 von 11). STEFANINI (75) berichtet über eine Erfolgsrate von 65,9 % (112 von 170).

Beim Vorliegen einer runden Kontrastmittelanreicherung muß differentialdiagnostisch in Erwägung gezogen werden:

1. ein Zystadenom (Kontrastmittelanreicherung nicht homogen, mit zirkulären Defekten),
2. ein Haemangiom (selten vorkommend, in der portalvenösen Phase verschwindend),
3. eine akzessorische Milz,
4. ein in den Magen penetriertes Duodenalulkus (Zirkumferenz von Gefäßen und runde Anfärbung als Zeichen der Entzündung),

5. Mukosa des Duodenum (Bulbus),
6. ein hyperplastischer Lymphknoten.

Szintigraphie

Nach BLAU und BENDER (8) sind durch die Pankreasszintigraphie mit Selenmethionin über 2 cm große Läsionen des funktionstüchtigen Pankreasgewebes als Speicherungsdefekt nachweisbar. Da Selenmethionin an der Proteinsynthese teilnimmt, ist es in metabolisch aktiven Organen vorhanden. Dies ist im normalen Pankreasgewebe der Fall, während Tumoren eine Aktivitätsminderung bzw. Speicherungsdefekte zeigen. Die einzige Ausnahme bilden nach THOMAS et al. (80) Alpha-Zelltumoren, da Gastrin Methionin enthält. Die in der Literatur beschriebenen Ergebnisse der Szintigraphie sind uneinheitlich. Es werden sowohl Mehreinlagerungen des Radioisotops (69) als auch Speicherungsdefekte beschrieben. GOEL et al. (29) berichten über eine Aktivitätsanreicherung des Radioisotops in Granulationsgewebe nach chronischer Entzündung (Fistelbildung nach Ersteingriff). Eine Aktivitätsanreicherung des Radioisotops im Pankreaskopf erklärt er durch die metabolische Aktivität dieses Pankreastumors (Inselzellkarzinom). Der Großteil der Autoren konnte bei den im Rahmen der Insulinomdiagnostik durchgeführten Szintigraphien keinerlei diagnostischen Aufschluß erbringen (9,13,19,67,83).

Sonographie

Über den sonographischen Nachweis eines 1,2 cm großen Insulinoms im Kopfbereich, welches angiographisch und szintigraphisch nicht zur Darstellung gebracht werden konnte, berichten OTTO et al. (64). Die Sonographie erfolgte in Transversalschnittführung in Höhe des 1. Lendenwirbelkörpers und brachte ventral des praevertebralen Gefäßbandes ein

echofreies Areal von 1,5 cm Durchmesser zum Vorschein. Die Sonographie stellt das für den Patienten schonendste Verfahren der Lokalisationsdiagnostik von Inselzelltumoren dar. Von großem Vorteil sind der geringe technische Aufwand und das reduzierte allgemeine Risiko. Es liegen nur einzelne Berichte über die sonographische Aufzeichnung von Adenomen im Pankreas vor (64, 22). Da ihre Erfassung in der Pankreasschwanzregion wegen der Magen- und Darmüberlagerung nicht möglich ist, stellen OTTO et al. (64) die Sonographie im Rahmen der Lokalisationsdiagnostik der Inselzelladenome selbst in Frage.

Vitalfärbung

Zur Überwindung der genannten Probleme bot sich die für die Lokalisationsdiagnostik von Epithelkörperchen angegebene Vitalfärbung an. 1969 berichteten KEAVENY et al. (46a), daß Toluidinblau mehr im Inselgewebe als in den exkretorischen Zellen gespeichert wird. 1971 beschrieb er die intraoperative Anfärbung eines Inselzellkarzinoms des Pankreas und zweier Lymphknotenmetastasen (46b) durch Injektion von 1,5 ml 1%igem Toluidinblau direkt in die distal abgeklemmte Arteria lienalis.

SPELSBERG et al. (72) gelang 1976 die intraoperative Blaufärbung eines Insulinoms mit Hilfe einer intravenösen Toluidin-O-Infusion. Dabei wurde der Phenothiazinfarbstoff, der über Galle und Nieren ausgeschieden wird, in einer 1%igen pyrogenfreien Ringerlösung entsprechend 7 mg/kg Körpergewicht unmittelbar praeoperativ als intravenöser Dauertropf verabreicht. An Komplikationen sind bisher Rhythmusstörungen und Frequenzsteigerungen während der Infusion beschrieben worden. Durch exakte Überwachung lassen sich jedoch durch Drosselung der Einlaufgeschwindigkeit derartige Komplikationen vermeiden.

GORDON et al. (30) erzielten 1974 die intraoperative Blaufärbung eines Insulinoms mit Hilfe einer intravenösen Methylenblau-Infusion.

Zukünftige Untersuchungen müssen an Hand einer größeren Fallzahl noch zeigen, ob sich die Vitalfärbung in der Lokalisationsdiagnostik von Inselzelladenomen bewährt.

Bei negativem praeoperativem Lokalisationsnachweis trotz aller beschriebenen Methoden obliegt dem Chirurgen als letzte diagnostische Maßnahme die Exploration des Pankreas.

Chirurgische Therapie

In der Weltliteratur ist unumstritten, daß die chirurgische Therapie des Hyperinsulinismus das Mittel der Wahl darstellt. Die drohende Gefahr einer irreversiblen Hirnschädigung oder der Tod im hypoglykämischen Schock, zwingen zu möglichst frühzeitigem chirurgischem Eingreifen. Erschwerend für die Operation ist die regelmäßig bestehende Adipositas der Insulinomträger.

Opératives Vorgehen:

Empfohlen wird bei adipösen Patienten die WHIPPLE'sche supra-umbilicale Schnittführung (langer, nach oben konvexer Querschnitt) oder bei schlanken Patienten die mediane Oberbauchlaparotomie. Nach Eröffnung des Abdomens erfolgt die Durchtrennung des Ligamentum gastrocolicum und Hochschlagen des Magens. Das gesamte Pankreas muß alsdann einer sorgfältigen Inspektion und bimanuellen Palpation unterzogen werden. Es empfiehlt sich deshalb, das Bauchfell am Unterrand des Pankreas und an der konvexen Seite des Duodenums einzuschneiden (Kocher Manöver), um sowohl die Rückseite als auch den Kopf der Drüse aufs genaueste überprüfen zu können. Die oberflächlichen im Drüsenkörper gelegenen Adenome präsentieren sich als rötlich violette Knoten mit vermehrter Gefäßinjektion der Kapsel. Die

im Drüsenkörper eingebetteten Adenome fallen palpatorisch durch ihre festere Konsistenz auf. Man sollte bei der Inspektion und Palpation stets an die Existenz multipler bzw. ektoper Adenome denken und darf keinesfalls nach Auffinden eines Adenoms auf eine weitere intensive Durchuntersuchung des Organs und der Prädilektionsstellen ektoper Adenome verzichten.

Alle Nähte und Ligaturen an der Bauchspeicheldrüse sollten mit nicht resorbierbarem Nahtmaterial durchgeführt werden. Sorgfältige Blutstillung und ausgiebige Drainage der Bursa omentalis sind erforderlich.

Nach entwicklungsgeschichtlichen Kenntnissen (10, 35) entsteht das Pankreas aus dem entodermalen Darmepithel des späteren Zwölffingerdarms. Somit haben endokrines und exokrines Gewebe einen gemeinsamen Mutterboden.

Man unterscheidet eine größere dorsale und eine kleinere ventrale Bauchspeicheldrüsenanlage. Die Hauptmasse der Drüse, nämlich der obere Teil des Kopfes, der Körper und Schwanz stammen aus der dorsalen Anlage, die ventrale bildet nur den unteren Teil des Kopfes. Die Inseln entstehen als besondere Epithelsprossen (Inselzapfen) bevorzugt aus der dorsalen Pankreasanlage. Da diese jedoch auch einen Teil des Kopfes bildet und Inseln auch aus der ventralen Anlage entstehen, dürften sie gleichmäßig über das gesamte Pankreas verteilt sein. So ist es verständlich, daß der Großteil der Autoren dies auch bestätigt (15,34,45,48,59, 82). Nach Literaturangaben kommen heterotope Adenome in 1 - 2 % der Fälle vor (13,20,40), sie sind zu 1/3 in Magennähe und zu 1/3 im Bereich des Duodenums lokalisiert. Die restlichen Adenome werden in absteigender Häufigkeit im Jejunum, Ileum, Meckel'schen Divertikel, Ligamentum gastrolienale und Milzhilus aufgefunden (20,82). Die Art des operativen Eingriffs wird von der Lage des zu entfernenden Adenoms bestimmt.

Die Enukleation stellt die Methode der Wahl bei allen oberflächlich gelegenen, solitären und benignen Adenomen dar (20,48,55,65).

Die Indikation für eine Pankreasresektion ist gegeben bei

1. tief im Pankreasgewebe eingebetteten Adenomen,
2. evtl. bei multiplen Adenomen,
3. bei Malignität,
4. bei okkulten Adenomen (mit Vorbehalt).

Wegen Verwachsungen des Pankreasschwanzes mit dem Milzhilus bzw. bei Vorliegen größerer Adenome wird bei einer Schwanzresektion häufig eine Splenektomie notwendig (Vermeidung lästiger Blutungen und Beseitigung evtl. aberranten Pankreasgewebes im Milzhilus) (20,69,77,92).

Probleme treten dann auf, wenn ein Adenom weder präoperativ lokalisiert noch intraoperativ entdeckt werden kann, wenn die Tumoren multipel oder ektopisch gelagert sind. Obligatorisch müssen die Prädispositionsstellen ektoper Adenome abgesucht werden. Viele Verfasser (20,48,49,65,74,87) empfehlen bei einem okkulten Adenom die progressive blinde Resektion von links nach rechts unter kontinuierlicher intraoperativer Blutzuckerkontrolle und histologischer Durchuntersuchung des Resektionspräparates. Bei fehlendem Adenomnachweis bleibt es der Entscheidung des Operateurs überlassen, ob er die Operation abbricht oder eine Duodenopankreatektomie durchführt. BECKER et al. (4) raten auf keinen Fall den Eingriff durch blinde Resektion ohne Adenomnachweis zu beenden, da dies nach ihren Erfahrungen wegen Wegfall des kontrainsulinären Glukagonanteils zu einer Verschlechterung der Stoffwechsellaage und zu schwerwiegendem Mißerfolg führt.

Zusammengefaßt sind die Nachteile einer Blindresektion:

1. evtl. postoperativer Übergang in eine diabetische Stoffwechsellage,
2. Resektion eines Pankreasanteils ohne Nachweis einer pankreatischen Erkrankung,
3. Resektion eines adenomfreien Pankreasanteils mit Verkleinerung des kontrainsulinären Anteils,
4. schlechte Prognose für den Reeingriff.

Die Duodenopankreatektomie wird von den meisten Autoren erst als ultima ratio angewandt (48,49,55,65,87,92). Folgende Indikationen ergaben sich aus dem Schrifttum:

1. Erfolglosigkeit nach subtotaler Pankreasresektion (20,65,87),
2. tief gelegene Adenome des Kopfes (20,77),
3. okkulte Adenome (27,77),
4. multiple Adenome (20,87).

Die postoperative Nachbehandlung bestand früher in einem der akuten Pankreatitis entsprechenden Behandlungsschema: Dauerabsaugung des Magens, Schmerzbekämpfung, Ruhigstellung der Drüsenfunktion durch Atropin oder Diamox, Verabreichung des Fermentinaktivators Trasylol (500 000 - 1 Mill E/Tag), Wasser- und Elektrolytsubstitution, Infektionsprophylaxe und stündlichen Blutzuckerbestimmungen. Postoperativ auftretende Hyperglykämien wurden vorübergehend mit Insulin behandelt (65,92).

Heute toleriert man die im Rahmen einer passageren Hyperglykämie auftretenden erhöhten Blutglukosewerte. Eine Insulintherapie wird erst bei Auftreten einer schweren Ketonurie erforderlich. Auch von der obligatorischen Verabreichung des Fermentinaktivators Trasylol wird in den meisten Fällen abgesehen.

Medikamentöse Therapie

Die chirurgische Therapie steht in der Behandlung von Inselzelltumoren an erster Stelle. Zuweilen wird jedoch sowohl prä- als auch postoperativ, bei Inoperabilität und bisweilen bei Vorliegen eines okkulten Adenoms eine medikamentöse Therapie erforderlich. Auf Grund ihrer Wirkungsweise unterscheiden wir drei Gruppen:

1. Insulin-antagonistische Substanzen,
2. Sekretionshemmung von Beta-Zellen,
3. selektive Zerstörung der Beta-Zellen.

In den früheren Jahren war man bei organischem Hyperinsulinismus auf eine rein symptomatische Therapie der Hypoglykämie im Sinne Insulin-antagonistischer Substanzen angewiesen (Glukagon, ACTH, Kortikosteroide und hGH). Da ihre Verabreichung sich jedoch auf die Dauer als ineffektiv erwiesen hat und mit einem hohen Maß an Nebenwirkungen verbunden ist, bedient man sich heute bevorzugt der Insulin-sekretionshemmenden Medikamente.

Als sekretionshemmende Substanzen kommen zur Anwendung: Diazoxid, Diphenylhydantoin und Somatostatin. Das Diazoxid, im Jahre 1964 eingeführt von DRASH und WOLFF (21), stellt ein hyperglykämisierendes Mittel dar. Diese Wirkung des Diazoxids wird in der Literatur als eine Hemmung der Insulinfreisetzung beschrieben (16,25). Unter Gabe von Diazoxid (0,2 - 0,5 g / Tag) kommt es zu einem Anstieg des Blutzuckers bei gleichzeitigem Abfall des Seruminsulins. Das Medikament darf jedoch nur unter sorgfältiger Überwachung des Patienten verabfolgt werden, da eine Reihe von Nebenwirkungen bekannt wurden (Ödeme infolge von Natrium-Retention, Hypokaliämie, Anorexie und Brechreiz, Hypotension, Hirsutismus, Leuko- und Thrombopenie, Arzneimittelexantheme).

Einige Autoren berichten über Suppressionserfolge durch Diazoxid (in Kombination mit anderen Thiaziden) auch bei Vorliegen eines Inselzellkarzinoms (16,52,84), andere konnten bei der Verabreichung von Diazoxid im Falle eines malignen Adenoms keine Insulinsuppression erzielen (7).

Das Diphenylhydantoin wird im allgemeinen zur symptomatischen Therapie der verschiedenen Epilepsieformen verwandt. Seit BELTON et al. (5) die hyperglykämisierende Wirkung des DPH im Tierversuch beschrieben hatten, folgten zahlreiche Berichte, die diesen Effekt des DPH als Hemmung der Insulinsekretion der Beta-Zellen bestätigten (50). Berichte über die Insulinsuppression von Beta-Zelltumoren durch DPH haben unterschiedliche Ergebnisse gebracht. Die stimulierte Insulin-Freisetzung aus Beta-Zelltumoren konnte in manchen Fällen deutlich supprimiert werden (17,47), in anderen konnte unter DPH weder eine Suppression des Seruminsulins noch ein Anstieg der Blutglukose verzeichnet werden (1,42). BERGER et al. (7) fanden einen Zusammenhang zwischen der unterschiedlichen Supprimierbarkeit der Insulinsekretion und der Histologie des vorliegenden Tumors. DPH wird oral in einer Dosierung von 0,6 - 0,8 g/Tag verabreicht. An Nebenwirkungen werden beschrieben: Dösigkeit, psychische Beeinträchtigung, Übelkeit und Erbrechen.

Das Somatostatin (Somatotropin - Release - Inhibitory Factor) führt im Normalfalle zur Sekretionshemmung von hGH, Glukagon, Gastrin und Insulin. Im Jahre 1975 erschienen zahlreiche Publikationen über den Suppressionseffekt von Somatostatin auf den stimulierten Insulinspiegel von Normalpersonen und Insulinomträgern (14,31,51,78). Bei der Verwendung des Somatostatins zu diagnostischen Zwecken werden unterschiedliche Methoden beschrieben (7,51). Berichte über die erfolgreiche Applikation dieses Medikamentes als prae- und postoperative Suppressionstherapie liegen vor (14,31,51,78). Dosierungsangaben: 250 ug als intra-

venöser Bolus, gefolgt von einer Somatostatin-Infusion über drei Stunden (750 ug).

Zur medikamentösen Therapie eines metastasierenden Inselzellkarzinoms werden in der Literatur zahlreiche Substanzen angegeben: Streptozotozin, 5-Fluorouracil, Alloxan, 5-Fluoro-2-Deoxyuridine und Propranolol. Am effektivsten ist das Streptozotozin.

Streptozotozin (NSC - 85 998) ist primär als ein antibiotisches Derivat von Streptomyces achromogenes isoliert worden. Bei der vorklinischen Testung fiel es durch seine diabetogene Wirkung auf. Sie soll nach RAKIETEN et al. (66) auf einer selektiven Zerstörung der Beta-Zellen der Langerhans Inseln beruhen. Die antitumorale Wirksamkeit des STR wurde bei dem routinemäßigen Screening in den Upjohn-Laboratorien entdeckt und vom Cancer Chemotherapy National Service Center bestätigt. Die Kombination von diabetogener und antitumoröser Wirkung prädestinieren das Streptozotozin zur Anwendung bei malignen Inselzelltumoren.

1968 berichteten MURRAY-LYON et al. (60) erstmalig über die klinische Verwendung von STR bei einem malignen Inselzelltumor. Die in der Literatur angegebenen Dosierungsschemata sind unterschiedlich und differieren sowohl in der Menge als auch Applikationsdauer, Applikationsintervall und Art der Verabreichung. Die Mehrzahl der Autoren (62, 70) empfiehlt eine viermalige Anwendung von 0,5 - 1,5 g Streptozotozin i.v./m² Körperoberfläche/Woche. An Nebenwirkungen werden beschrieben: Übelkeit, Erbrechen, Knochenmarksschädigungen, Nephro- und Hepatotoxizität.

Wegen der starken Nieren- und Lebertoxizität des Streptozotozins (Todesfälle wurden beschrieben) sollte dieses Medikament nur in Fällen eines nicht operablen, metastasierenden Inselzellkarzinoms verabreicht werden.

2. TEIL

=====

Patientengut

An der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf wurden in den Jahren 1950 - 1977 38 Insulinompatienten im Alter von 9 - 71 Jahren operiert. In 4 Fällen handelte es sich um Inselzelltumoren ohne endokrine Aktivität (KrbI.Nr. 01 75 0860, 01 75 2667, 01 76 5278, 01 77 0256).

Die hormonaktiven Adenomträger unseres Krankengutes waren zu 70 % weiblichen und zu 30 % männlichen Geschlechts. Nur 7 Patienten befanden sich im 1. bis 3., der Großteil im 4. bis 7. Dezennium (Abb. 1).

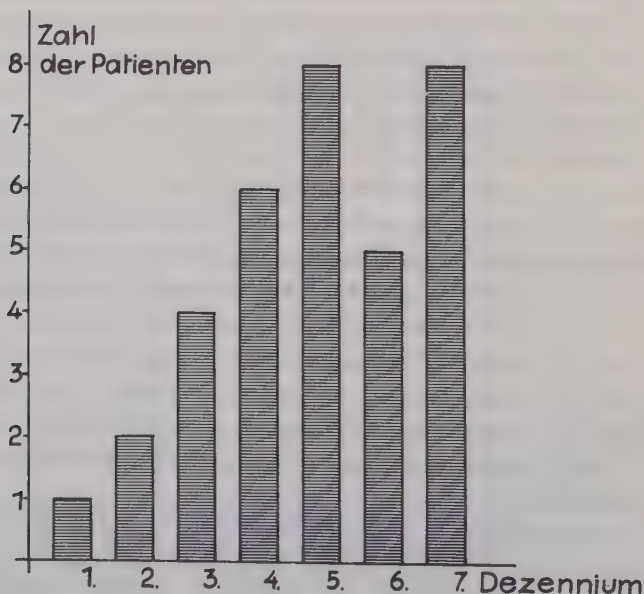


Abb. 1: Altersverteilung unseres Patientengutes

Bei 28 unserer 34 Patienten (82 %) bestand praeoperativ eine stark ausgeprägte Adipositas (Broca'scher Index bis 1,46).

Tests und Methoden

1. Oraler Glukosetoleranztest (oGTT)

Entnahme von Venenblut für die Analyse von Glukose, Seruminsulin und Plasmaglukagon im Nüchternzustand und 30, 60, 120 und 180 Minuten nach Aufnahme von 100 g Glukose oral.

2. Glukagon Test (1 mg i.v.)

Analyse von Blutglukose und Seruminsulin im Nüchternzustand und 10, 20, 30, 60, 120 und 180 Minuten nach Gabe von 1 mg Glukagon i.v.

3. Arginin Test

Infusion von 30 g Arginin über 30 Minuten. Bestimmung von Blutglukose und Seruminsulin im Nüchternzustand und 10, 20, 30, 40, 60, 90 und 120 Minuten nach Infusionsbeginn.

4. Leuzintest

150 - 200 mg/kg Körpergewicht als Infusion. Bestimmung von Blutglukose und Seruminsulin im Nüchternzustand und 10, 20, 30, 40, 60, 90 und 120 Minuten nach Infusionsbeginn.

5. Tolbutamidtest

1 g Tolbutamid intravenös. Venenblut zur Bestimmung von Blutglukose und immunreaktivem Insulin wurde 3, 5, 10, 20, 30, 40 und 60 Minuten danach entnommen. Die Zufuhr von Tolbutamid und die Blutentnahme erfolgten jeweils an verschiedenen Armen.

6. Hungertest

Die Insulinomträger mußten vor Beginn des Tests je nach Schwere des Krankheitsbildes eine Nahrungskarenz von 5 - 11 Stunden einhalten. Venenblut für die Analyse von Blutglukose und Seruminsulin wurde stündlich entnommen. Bei klinischer Hypoglykämie-Symptomatik wurde der Hungertest durch i.v. Zufuhr von 20%iger Glukose beendet.

7. Somatostatintest

Somatostatin als i.v. Bolus von 250 ug, gefolgt von einer Infusion von 750 ug über 3 Stunden. Bestimmung von Blutglukose und Seruminsulin nach -15, 0, 30, 60, 90, 120, 180, 240 und 300 Minuten.

8. Diazoxidtest

600 mg Diazoxid über 60 Minuten als Infusion appliziert. Bestimmung von Blutglukose und Seruminsulin nach 2,5, 5, 10, 20, 30, 40 und 60 Minuten.

9. 100 g oraler Glukosetoleranztest unter Diphenylhydantoin

Verabreichung von 600 mg DPH/die über 5 Tage. Vergleich der Insulinsekretion nach einer peroralen 100 g-Glukose-Belastung vor und nach der DPH-Behandlung.

Methoden

Die Glukose wurde nach HOFFMANN (43) gemessen, Seruminsulin mit der Solid-Phase-Methode nach WIDE (88) bestimmt. Zur radioimmunologischen Glukagonbestimmung wurde die Methode von UNGER (81)

mit dem Antiserum K 30 sowie Jod-125-Glukagon von Cambridge Nuclear, Bilerica, Massachusetts, benutzt. Als Trennmethode von freier und gebundener Aktivität diente die Charcoaltechnik in Anlehnung an HERBERT et al. (41). Die Blutproben zur Glukagonbestimmung wurden mit 3 mg EDTA sowie 1000 E Trasylol/ml Blut zur Gerinnungshemmung resp. Inhibition der Plasmaproteinasen versetzt. Das Blutplasma wurde mittels einer Kühlzentrifuge gewonnen und bei -20°C bis zur Analyse aufbewahrt.

Symptome und Fehldiagnosen

Wie vielseitig sich die klinische Symptomatik des organischen Hyperinsulinismus gestalten kann ist aus der unten folgenden Aufstellung der Symptome unserer Patienten ersichtlich (Tab. 3). Der Anfallscharakter zeigte zahlreiche Variationen. In 4 Fällen trat die hypoglykämische Symptomatik (Bewußtlosigkeit und Krampfanfall) ohne Prodromi ein, was bei diesen Kranken zu zahlreichen Fallverletzungen führte. Bei den anderen Insulinomträgern kündigte sich die Unterzuckerung durch Vorboten wie Schwindel, Schwächegefühl, Schweißausbruch, Zittern, Konzentrationsverlust und Verwirrheitszustände an. Vielfach war anamnestisch eine Steigerung der Frequenz und Intensität der Anfälle zu verzeichnen. Erwähnenswert scheint, daß einer unserer Insulinompatienten während einer Nahrungskarenz aus Gründen der Gewichtsreduktion mehrere Verkehrsunfälle verschuldete und am Unfallort durch unkoordiniertes und aggressives Verhalten auffiel. Eine Patientin schilderte ihren hypoglykämischen Zustand als ein Gefühl des Betrunkenseins. Mehrfach kam es im Rahmen eines Krampfanfalles zum Zungenbiß und unwillkürlichem Harnabgang. Der tiefste Nüchternblutzuckerwert, den wir beobachteten lag bei 10 mg %, der Großteil bewegte sich zwischen 20 und 40 mg/dl und war regelmäßig mit entsprechender zentralnervöser Symptomatik verbunden.

Aus den anamnestischen Angaben unserer Patienten konnten wir eine Häufung der Anfälle feststellen bei:

1. körperlicher Anstrengung,
2. Nahrungskarenz,
3. am frühen Morgen im Nüchternzustand,
4. bei Verschiebung der Mahlzeiten.

Alle Patienten gaben eine Besserung der Symptome nach Nahrungs- oder Traubenzuckerzufuhr an.

<u>Symptome</u>	<u>Frequenz</u>
Bewußtlosigkeit	26
Schweißausbruch	13
Schwindel	12
Krampfanfälle	9
Schwächegefühl	8
Somnolenz	8
Heißhunger	5
Konzentrationsschwäche	5
Erregungszustände	5
Sehstörungen	5
Hemiparesen	4
Übelkeit	3
Verwirrheitszustände	3
Sprachstörungen	3
Kopfschmerzen	2
Tremor	2
Paraesthesien	1
Gangstörungen	1
Parkinson'sches Syndrom	1

Tab. 3: Frequenz der Symptome unserer Patienten

Bei 12 unserer 34 Patienten waren Fehldiagnosen gestellt worden (35 %).

Art der Fehldiagnosen

1. 4 x Verdacht auf Epilepsie
2. 2 x Verdacht auf hirnorganischen Prozeß
3. 2 x Verdacht auf Hirntumor
4. 2 x zerebrovaskuläre Insuffizienz
5. 1 x embolischer Gehirnprozeß
6. 1 x psychoreaktives depressives Syndrom

Das Auftreten von tonisch klonischen Krampfanfällen (zum Teil kam es dabei zum Zungenbiß, Stuhl- und Harnabgang) führte in 4 Fällen zur Verdachtsdiagnose Epilepsie. Zwei Patienten unterzogen sich wegen den Symptomen: Schwindel, Doppeltsehen, Kopfschmerzen und Konzentrationsschwäche einer nervenärztlichen Behandlung (Verdacht auf hirnorganischen Prozeß). Bei zwei Kranken (61 und 63 Jahre alt) wurde das Auftreten von Schwindel, Sehstörungen und Bewußtseinsverlust als vaskuläre Insuffizienz gedeutet.

Hemiparesen, motorische Aphasie, Krämpfe, Gähnen, Gedächtnisstörungen und Bewußtseinsverlust führten zu den Fehldiagnosen: embolischer intrazerebraler Gefäßverschluß und Verdacht auf Hirntumor.

Der Zeitpunkt vom Auftreten der ersten Symptomatik bis zur Diagnosestellung lag bei unserem Patientengut zwischen 4 Monaten und 41 Jahren durchschnittlich bei 3, in 47 % der Fälle unter 2 Jahren.

Ergebnisse der Laboratoriumsdiagnostik

Die an der II. Medizinischen Universitätsklinik Düsseldorf durchgeführte Laboratoriumsdiagnostik der Inselzelladenome hat in den Jahren von 1950 - 1976 entscheidende Fortschritte gemacht (Tab. 4).

Jahr	spezielle Laboratoriumsdiagnostik	n
1950 - 1969	Hungertest	13
	OGTT	14
	Insulinbelastung	2
	Adrenalinbelastung	3
1970 - 1972	Hungertest	6
	OGTT	6
	Leuzintest	3
	Rastinontest	1
1973	Hungertest	2
	OGTT	2
	Leuzintest	2
1975	Hungertest	6
	OGTT	6
	Glukagontest	6
	Arginintest	6
	Diazoxidtest	6
	Somatostatintest	6
	OGTT unter Phenytoin	6
1976	Hungertest	6
	OGTT	6
	Diazoxidtest	6
	Somatostatintest	6
	OGTT unter Phenytoin	6

Tab. 4: Aufstellung der in den Jahren 1950 - 1976 durchgeführten Laboratoriumsdiagnostik

In den Jahren 1950 - 1969 erfolgte die Diagnosestellung auf Grund zahlreicher Nüchternblutzuckerbestimmungen, des oralen Glukosetoleranztests und des Hungerversuchs. Berichte über die Durchführung der Insulinbelastung (mit 10 E Novo) und des Adrenalin tests (1 mg subcutan) stammen aus den Jahren 1950, 1951 und 1957. Beobachtet wurde bei diesen Tests das Maß der Gegenregulation.

Der Glukagontest wurde im Jahre 1975 6 mal durchgeführt. Die Testergebnisse waren jedoch nicht einheitlich, was in Abb. 2 an Hand von zwei Beispielen demonstriert wird.

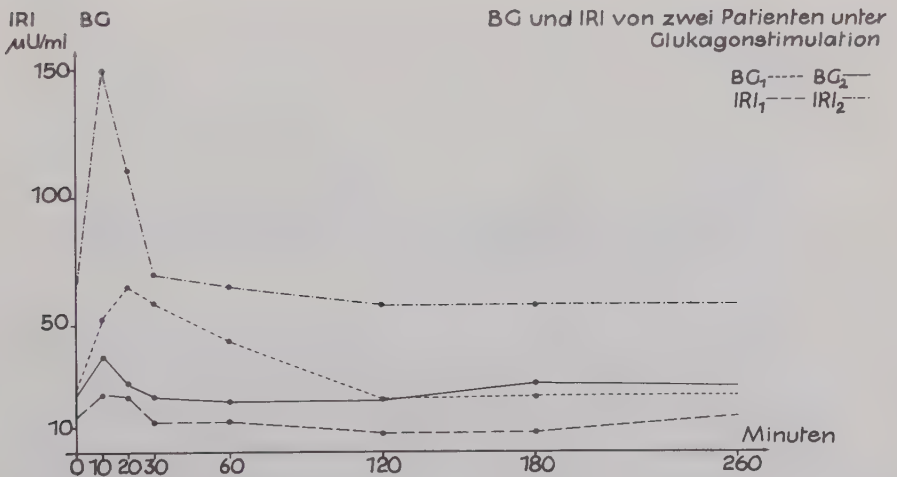


Abb. 2: Blutglukose und Seruminsulin von zwei Patienten unter Glukagonstimulation (Fall 1 Krb1.Nr. 0175 1120, Fall 2 Krb1.Nr. 0175 1148)

Im Fall 1 (KrbI.Nr. 0175 1120) kam es zwar nach Applikation von 1 mg Glukagon zu einem Blutglukoseanstieg, mit nachfolgender anhaltender Hypoglykämie (BG 240' = 22 mg/dl), die durch den direkten Beta-zytotropen Effekt ausgelöste Insulinstimulation war jedoch minimal.

Im Fall 2 (KrbI.Nr. 0175 1148) sah man einen nur geringgradigen BG-Anstieg mit nachfolgender hypoglykämischer Phase (BG 240' = 26 mg/dl). Dieses Blutglukoseverhalten entsprach der hier beobachteten markanten Insulinstimulation auf das 25fache des Ausgangswertes. Auffallend war, daß die aktuelle Blutzuckerhöhe in der hypoglykämischen Phase bei hohem Insulinspiegel über dem Blutglukosewert bei niedrigem Insulinspiegel lag.

Von sechs Glukagontesten konnte in nur 3 Fällen eine deutliche Insulinstimulation beobachtet werden (50 %).

Die Stimulationsteste mit den essentiellen Aminosäuren: Arginin und Leuzin stammen aus den Jahren 1970 - 1975. Eine deutliche bis exzessive Insulinausschüttung, wie sie bei Vorliegen eines Beta-Zelltumors charakteristisch sein soll, konnten wir bei den im Jahre 1975 6 mal durchgeführten Arginintesten in nur 3 Fällen (50 %) feststellen. Abb. 3 zeigt die unterschiedliche Insulinstimulation einer Patientin (KrbI.Nr. 0175 0898) unter Glukagon, Arginin und 100 g Glukosebelastung.

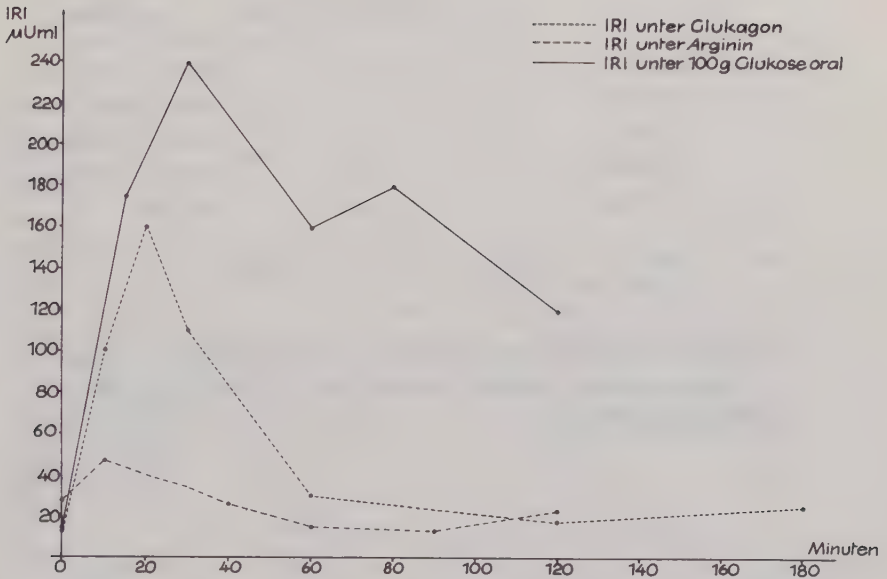


Abb. 3: Seruminulin eines Patienten (Krb1.Nr. 0175 0898)
unter Arginin-Glukagon- und Glukosestimulation

Der Hungertest wurde bei allen 34 Insulinompatienten durchgeführt. In den Jahren 1975 und 1976 wurde aus den im Hungertest stündlich bestimmten Blutglukose- und Seruminulinwerten das mittlere Verhältnis zwischen Blutglukose- und Seruminulin-Konzentration bestimmt. In Übereinstimmung mit GRUNT et al. (36) nahmen wir einen mittleren Blutglukose Serum-Insulin-Quotienten von $< 2,5$ als beweisend für das Vorliegen eines Insulinoms an. Die laborchemischen Ergebnisse der Hungertests wurden in allen 5 Fällen operativ bestätigt und histologisch gesichert (Tab. 5).

Patienten	Alter	Blutglukose mg/dl Serum-Insulin mU/ml	Histologie der Insulinome
Krb1.Nr. 01763918	63 J.	0,47 (n = 5)	Adenom isomorphzellig
" " 01761049	51 J.	1,08 (n = 6)	Adenom isomorphzellig
" " 01760503	40 J.	0,59 (n = 4)	Adenom isomorphzellig
" " 01760900	66 J.	0,97 (n = 4)	Adenom polymorphzellig*
" " 01764042	68 J.	1,54 (n = 3)	Karzinom

Tab. 5: Ergebnisse des Hungertests von 5 Patienten
aus dem Jahre 1976

*nicht mit Sicherheit gutartig

Die zum Teil niedrigen Bestimmungszahlen sind durch das Auftreten von hypoglykämischen Symptomen bedingt, die zum Abbruch des Hungertests zwangen (Abb. 4).

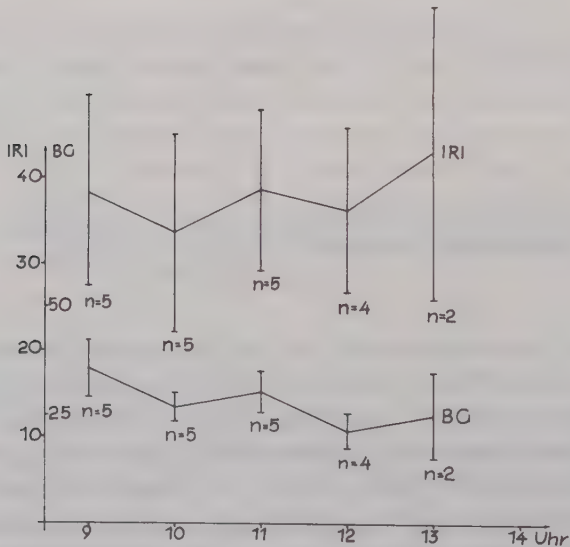


Abb. 4: Graphische Darstellung des Hungertests von
5 Patienten aus dem Jahre 1976

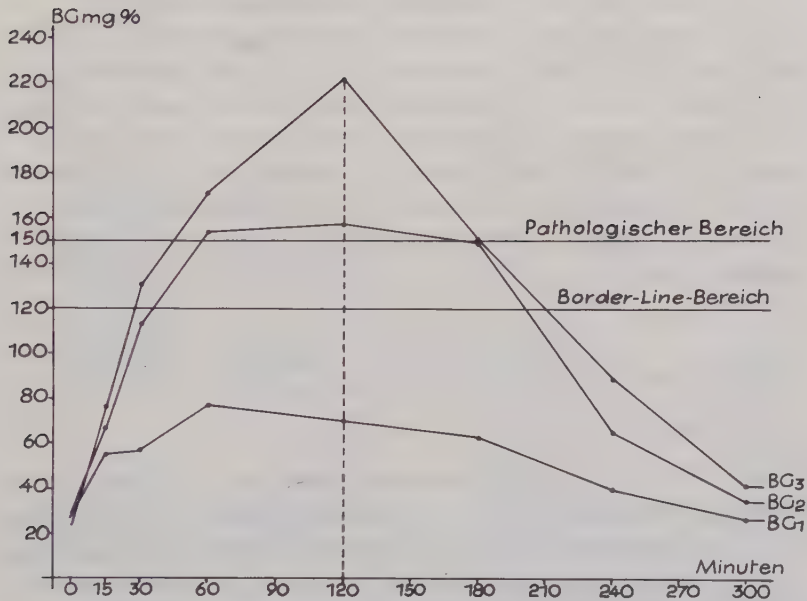


Abb. 5: Oraler Glukosetoleranztest von 3 Insulinompatienten
(Fall 1 Krb1.Nr. 01760503, Fall 2 Krb1.Nr. 01755231,
Fall 3 Krb1.Nr. 01751120)

Die Ergebnisse der praeoperativen oralen Glukosetoleranzteste waren nicht einheitlich. Zwar wiesen alle hormonaktiven Insulinom - träger einen Nüchternblutzucker unter 50 mg % auf, jedoch waren die 120-Minutenwerte der Blutglukosekurven unterschiedlich hoch (70 mg/dl - 158 mg/dl - 223 mg/dl). Nach 300 Minuten lagen alle Blutglukosewerte wieder unter 50 mg/dl (s. Abb. 5).

In den Jahren 1975 und 1976 wurden bei allen Insulinompatienten Suppressionsteste mit: Diazoxid, Diphenylhydantoin und Somatostatin durchgeführt. Die Düsseldorfer Arbeitsgruppe Insulinomforschung hat im Jahre 1975 erstmals an Hand von diesen drei Suppressionstesten Untersuchungen angestellt, die einen Zusammenhang zwischen der Insulinsuppression des vorliegenden Adenoms und seiner Morphologie aufzeigen. Die benignen Tumoren waren durch alle drei Substanzen Insulinsuppressibel. Das Inselzellkarzinom jedoch war gegen jegliche Suppression resistent. Beim polymorphzelligen Adenom zeigte sich eine unterschiedliche Beeinflußbarkeit. Ineffektiv war die Suppression unter Somatostatin und Diazoxid, eine markante Suppression stellten wir hingegen beim Diphenylhydantoin-Test unter Glukosebelastung fest.

Ergebnisse der Lokalisationsdiagnostik

a) Angiographie

An der Universität Düsseldorf wurden im Rahmen der Insulinomdiagnostik 9 Patienten angiographiert. In 7 Fällen wurde nur der truncus coeliacus und 2 mal sowohl der truncus coeliacus als auch die Arteria mesenterica superior sondiert und dargestellt (s. Tab. 6). Bei 8 Kranken zeigten die Angiographien keine verdächtigen Kontrastmittelanreicherungen, ergaben somit keinerlei praeoperativen lokalisatorischen Hinweis. Nur in einem Fall (KrbI.Nr. 0170 3290) kam bei der Zoeliakographie ein kirschgroßes Gefäßknäuel im Pankreaskopfbereich zur Darstellung, das bis in die parenchymatöse Phase zu erkennen war. In einem Fall wurde durch die angiographische Untersuchung eine Stenose der Arteria hepatica communis aufgedeckt.

Fall	Angiographiebefund	Operationsbefund	Histologie
1 KrbI.Nr. 01763306	unauffällig	kein Adenomnachweis	keine
2 KrbI.Nr. 01682363	unauffällig	kein Adenomnachweis	isomorph- zelliges Adenom
3 KrbI.Nr. 01714967	unauffällig	haselnußgroßes Adenom Kopfbereich	Karzinom
4 KrbI.Nr. 01704636	unauffällig	kleinkirschgroßes Adenom Kopfbereich	isomorphzelli- ges Adenom
5 KrbI.Nr. 01705450	unauffällig	haselnußgroßer Tumor Schwanz	isomorphzelli- ges Adenom
6 KrbI.Nr. 01703290	kirschgroßes Ge- fäßknäuel im Kopfbereich	kein Adenom- nachweis	kein Adenom- nachweis
7 KrbI.Nr. 01734666	unauffällig	walnußgroßer Tumor Korpus	isomorphzelli- ges Adenom
8 KrbI.Nr. 01751120	unauffällig (Stenose der A. hepatica communis)	kirschgroßer Tumor Schwanz	isomorphzelli- ges Adenom
9 KrbI.Nr. 01730701	unauffällig	hühnereigroßer Tumor verkalkt, Korpus	polymorphzelli- ges Adenom

Tab. 6: Angiographiebefund, Operationsbefund und Histologie
von 9 Insulinompatienten

Bei den 8 Patienten mit negativen Angiographiebefunden konnte 2 mal auch intraoperativ kein Adenom gefunden werden. Es handelte sich also in 25 % um okkulte Adenome, deren Nachweis wegen ihrer geringen Größe oder ektopter Lage nur in einzelnen Fällen beschrieben wird. Bei einem von ihnen (KrbI.Nr.0168 2363) entschloß man sich wegen der Schwere der Symptomatik zur

Blindresektion. Bei der histologischen Untersuchung des Präparates fand sich ein gut ausdifferenziertes Inselzelladenom. Im zweiten Fall (Krb1.Nr. 0176 3306) wurde wegen guter medikamentöser Ansprechbarkeit auf Diphenylhydantoin von einer Blindresektion abgesehen. Bei den restlichen 7 negativen Pankreas-Angiographien ließ sich intraoperativ durch Inspektion und Palpation ein Tumor nachweisen. Die Adenome waren kleinkirsch-, kirsch-, haselnuß-, walnuß- bis hühnereigroß. Ein negativer angiographischer Befund schließt somit das Vorliegen auch eines größeren Adenoms nicht aus.

Bei dem Kranken mit der einzigen positiven Angiographie (Krb1.Nr. 0170 3290) wurde beim Ersteingriff weder intraoperativ noch bei der histologischen Untersuchung des Resektionspräparates ein Adenomnachweis erbracht. Erst nach einer totalen Duodenopankreatektomie konnte ein gut 1 cm großes Insulinom zwischen Duodenalwand und Ductus choledochus gefunden werden.

b) Szintigraphie

Bei unserem Krankengut wurde 6 mal eine Szintigraphie durchgeführt (s. Tab. 7). Ein verdächtiger Speicherungsdefekt konnte nicht nachgewiesen werden. Somit erbrachte die Szintigraphie keinen lokalisatorischen Hinweis. In einem Fall (Krb1.Nr. 0173 0701) bestand eine geringe Nuklideinlagerung in der Bauchspeicheldrüse ohne umschriebene Speicherdefekte mit vermehrter Aktivität im proximalen Dünndarmabschnitt, was am ehesten für einen diffusen Pankreasprozeß spricht. Weiterhin fand sich ebenfalls eine diffuse Schädigung des Pankreas mit Veränderung am Ausführungsgang (Krb1.Nr. 0171 4967).

Fall	Szintigraphiebefund	Operationsbefund
1 Krb1.Nr. 01730701	geringe Einlagerung im Pankreasgewebe vermehrte Aktivität im proximalen Dünndarm	hühnereigroßer Tumor Korpus/Schwanz, verkalkt
2 Krb1.Nr. 01714967	Veränderung am Aus- führungsgang	haselnußgroßer Tumor Kopf/ processus uncinatus
3 Krb1.Nr. 01704636	kein Speicherungsdefekt	kleinkirschgroßer Tumor Kopf
4 Krb1.Nr. 01705450	kein Speicherungsdefekt	haselnußgroßer Tumor Schwanz
5 Krb1.Nr. 01703290	kein Speicherungsdefekt	kein Adenomnachweis
6 Krb1.Nr. 01763306	kein Speicherungsdefekt	kein Adenomnachweis

Tab. 7: Szintigraphiebefund und Operationsbefund
von 6 Insulinompatienten

Im Fall 2 könnte die szintigraphisch gefundene Veränderung am Ausführungsgang dem intra operationem gefundenen haselnußgroßen Tumor am Übergang des Pankreaskopfes zum processus uncinatus entsprechen. In zwei Fällen (5 und 6) konnte auch während der Operation kein Tumor gefunden werden. Unter der Zahl der negativen Szintigraphien befanden sich also zwei okkulte Adenome. Bei drei Patienten wurden trotz fehlender Speicherdefekte im Pankreas-Szintigramm während der Operation Tumoren von Kleinkirsch-, Haselnuß- und Hühnereigröße aufgefunden.

c) Sonographie

Seit 1976 wurde an der Universität Düsseldorf das diagnostische Programm der Pankreasinsulinome in 4 Fällen durch die Sonographie erweitert (s. Tab. 8). Immer war der sonographische Befund negativ. Einmal handelte es sich um ein okkultes Adenom, in drei Fällen waren die Adenome im Schwanz lokalisiert. Ein Adenom kam also nie zur Darstellung.

Fall	Sonographischer Befund	Operations-Befund
1 Krb1.Nr. 01764042	unauffällig	Adenom Schwanz-region
2 Krb1.Nr. 01763918	unauffällig	kirschgroßes Adenom Pankreas- schwanz
3 Krb1.Nr. 01763306	unauffällig	okkultes Adenom
4 Krb1.Nr. 01760503	unauffällig (zystisch erweiterter Ductus pancreaticus)	kirschgroßes Adenom Pankreas- schwanz

Tab. 8: Sonographischer Befund und Operations-Befund
von 4 Insulinompatienten

Ergebnisse der chirurgischen Therapie

Von den 34 Patienten, die sich in der Chirurgischen Universitätsklinik Düsseldorf einer chirurgischen Therapie ihres organischen Hyperinsulinismus unterzogen, waren 3 auf Grund ihrer Hypoglykämien an anderen Kliniken bereits voroperiert worden (Krb1.Nr. 01634362, 01672105, 01573974). Einer dieser Kranken (Krb1.Nr. 01634362) war vor Aufnahme bei uns sogar zweimal vorreseziert worden (1. Eingriff Schwanzresektion, 2. Eingriff Resektion eines Teils des Pankreaskörpers). In den anderen beiden Fällen

(KrbI.Nr. 01573974, 01672105) handelte es sich um Pankreas-schwanzresektionen.

Die Art der im Rahmen der chirurgischen Insulinomtherapie durchgeführten operativen Eingriffe und Reeingriffe unserer 34 Insulinompatienten ist der Tab. 9 zu entnehmen.

Art des operativen Eingriffs	Zahl
Probelaaparotomie	1
Enukleationen	24
Resektionen bei Adenomnachweis	5
Blindresektionen	6
Duodenopankreatektomie	1

Tab. 9: Art des chirurgischen Eingriffs bei
34 Insulinompatienten

Die Probelaaparotomie betraf einen Patienten, bei dem man intraoperativ trotz intensiver Inspektion und Palpation des Pankreas keinen Tumor auffinden konnte. Nach Rücksprache mit den Internisten nahm man Abstand von einer Blindresektion, da sich die hypoglykämische Symptomatik medikamentös gut beherrschen ließ (mit Diphenylhydantoin). Enukleationen führten wir sowohl im Kopf- als auch im Korpus- und Schwanzbereich des Pankreas durch. Bei den 5 Resektionen bei Adenomnachweis handelte es sich um 5 Pankreasschwanzresektionen. Diese Eingriffe waren durch die Lage und Größe der vorliegenden Adenome bedingt.

In 7 Fällen konnte trotz sorgfältiger Durchuntersuchung des Pankreas und der Prädispositionsstellen ektooper Adenome intraoperativ kein Adenom aufgefunden werden. Bei 6 dieser Patienten entschloß man sich zur Blindresektion (Linksresektion).

4 mal wurde gleichzeitig die Milz exstirpiert (Blutung aus den Milzgefäßen, Kapselriß).

Bei zwei Kranken wurde in gleicher Sitzung an anderen Organen operiert.

1. Cholezystektomie bei Cholelithiasis (Krb1.Nr. 01753415)
2. Übernähen eines penetrierten Magenulkus (Krb1.Nr. 01573974).

Die intraoperativ aufgefundenen Adenome unseres Krankenguts waren in 9 Fällen im Pankreaskopf und in 20 im Korpus-Schwanzbereich lokalisiert. Die bei Blindresektionen nachträglich entdeckten Adenome müssen ebenfalls dem Korpus-Schwanz-Bereich zugeordnet werden. Somit waren 29 % der Insulinome im Kopf- und 71 % im Korpus- und Schwanz-Bereich lokalisiert (s. Tab. 10).

Lokalisation	n
Kaput	9
Kaput-Korpus	3
Korpus	4
Schwanz-Korpus	4
Schwanz	9

Tab. 10: Lokalisation der chirurgisch entfernten Adenome

Bei 3 Patienten (9 %) wurden mehrere Adenome im Pankreas aufgefunden (multiple Adenome, Krb1.Nr. 01730701, 01750898, 01764042).

Postoperativ ist eine passagere Hyperglykämie erfolgreich operierter Insulinompatienten typisch. Sie wurde auch bei unserem Krankengut in mehr oder weniger starker Ausprägung beobachtet (s. Abb. 6a und 6b).

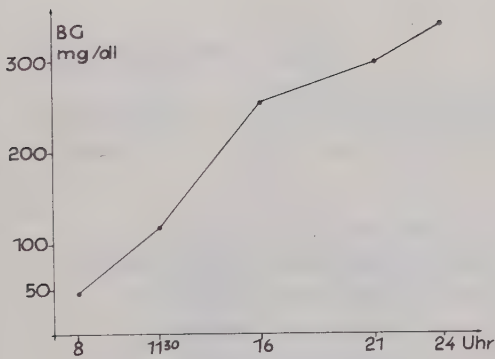


Abb. 6a: Postoperativer Blutzuckeranstieg eines erfolgreich operierten Patienten im Verlauf des 1. Operationstages (Krb1.Nr.01753415)

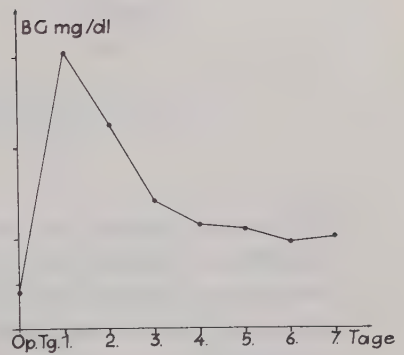


Abb. 6b: Normalisierung der passageren postoperativen Hyperglykämie eines erfolgreich operierten Patienten im Verlauf des 1. bis 7. postoperativen Tages (Krb1.Nr.01753415)

Ergebnisse der Histologie

Die Histologie der operativ entfernten Adenome ergab in 23 Fällen eindeutig benigne Adenome, 2 mal handelte es sich um nicht mit Sicherheit gutartige Beta-Zell-Tumoren (Zell-atypien, polymorphe Kerne mit wechselndem Chromatingehalt, Mitosen) und 4 mal um ein Karzinom (s. Tab. 11).

Histologie	n	%
benigne Adenome	23	79 %
nicht mit Sicherheit gutartige Adenome (polymorphzellige)	2	7 %
Karzinome	4	14 %

Tab. 11: Histologie von 29 entfernten
Beta-Zell-Tumoren

Makroskopisch imponierten die Insulinome als derbe, graurote bis rötlich violette Knoten unterschiedlicher Größe. Das kleinste Adenom hatte einen Durchmesser von 1 cm, das größte einen von 5,5 cm. 93 % der Adenome hatten einen Durchmesser von 1,5 cm und weniger.

Mikroskopisch handelte es sich bei den benignen Adenomen um teils solide, teils trabekulär, teils tubulär gewachsenes Geschwulstgewebe mit Sinusoiden und einem feinen Netz retikulärer Fasern, meist von Kapselgewebe umgeben.

Routinemäßig wurden folgende Untersuchungen durchgeführt:

1. ein Schnellschnitt
2. Fixierung (in Bouin'scher Lösung), Einbettung (in Paraffin) und Färbung der Schnitte (Haematoxylin-Eosin-/Elastica van Gieson)
3. seit 1974 Darstellung von insulin-glukagon- und somatostatinhaltigen Zellen mit Hilfe der Immunfluoreszenz
4. Elektronenmikroskopie

Die Beurteilung der entnommenen Gewebsstücke erfolgte im Pathologischen Institut der Universität Düsseldorf (Direktor Prof.Dr.med.Dr.h.c. H.Meessen).

Postoperative Komplikationen

Der postoperative Verlauf gestaltete sich in 21 Fällen komplikationslos (62 %). Die von uns beobachteten Komplikationen sind der Tab. 12 zu entnehmen.

Postoperative Komplikationen	n
Pankreasfistel	9
Subileus	4
subphrenischer Abszeß (1 Fall mit Sepsis)	3
Gallengangsfistel	1
Herzstillstand	1
Peritonitis	1
Uraemie	1
Lungenarterienembolie	1

Tab. 12: Art der postoperativen
Komplikationen

4 von 9 Pankreasfisteln entwickelten sich nach Eingriffen im Pankreaskopf (44 %). In allen Fällen kam es durch konservative Therapie zum Spontanverschluß.

Bei unseren 34 Patienten waren 3 Reeingriffe und 3 Revisionen erforderlich. In 2 Fällen waren postoperativ anhaltende Hypoglykämien die Ursache. Einmal zwang eine Papillenstenose (auf entzündlicher Basis entstanden) zur Cholezystoduodenostomie. Dieser Patient war bereits andernorts zweimal vorreseziert worden (KrbI.Nr. 01634362). Die Revisionen erfolgten jeweils wegen subphrenischer Abszesse.

Von den 34 operierten Insulinomträgern verstarben 5. In 4 Fällen trat der Tod durch postoperative Komplikationen und in einem durch Suizid ein (1 Jahr nach der Operation). Die Todesursachen und die vorausgegangenen operativen Eingriffe sind der Tabelle 13 zu entnehmen.

Fall	Todesursache	Operativer Eingriff	Histologie	Postoperative Komplikationen
1 KrbI.Nr. 01714967	pulmo-kardiale Insuffizienz	en bloc Resektion bei Kopf- Karzinom	Karzinom	Ateminsuffizienz, Herzstillstand, Pankreasfistel
2 KrbI.Nr. 01573974	Herz-Kreis- laufversagen	Enukleation eines Ade- noms im Kopfbereich, penetrieren- des Magenulkus	solides Inselzell- adenom	Pankreatitis, Peritonitis, Pankreasfistel
3 KrbI.Nr. 01621478	Uraemie	Enukleation an der Rück- seite des Kopfes	solides Inselzell- adenom	Pankreasfistel
4 KrbI.Nr. 01672673	massive Lun- genarterien- embolie (Thrombose der V.femo- ralis)	Enukleation im Schwanz- bereich, Milzexstir- pation	Karzinom	Bauchdecken- abszeß, subphre- nischer Abszeß, Pankreasfistel

Tab. 13: Todesursachen, operativer Eingriff und postoperative Komplikationen der 4 postoperativ verstorbenen Patienten

Medikamentöse Therapie

Nur bei 9 Patienten unseres Krankenguts war prae- bzw. postoperativ eine Behandlung mit hyperglykämisierenden Medikamenten erforderlich. Zur Anwendung kamen: eine ACTH-Kur, Kortikosteriode (Dexamethason, Decortin H, Ultralan, Ultracortin H), Diazoxide und Phenhydan.

Diazoxide und DPH als praeoperative Medikation wegen extrem starker, diätetisch nicht beeinflussbarer Hypoglykämien.

DPH

- a) im Rahmen einer antiepileptischen Therapie ohne Kenntnis über die hypoglykämische Genese der Krampfanfälle
- b) postoperativ bei Vorliegen eines okkulten Adenoms, bei dem man von einer Blindresektion absah.

Kortikoid-
medikationen

- a) bei Verdacht auf Glukokortikoidmangel ohne Kenntnis über das Vorliegen eines organischen Hyperinsulinismus
- b) als symptomatische Hypoglykämiebehandlung.

ACTH-Kur

Versuch einer medikamentösen Hypoglykämiebehandlung aus dem Jahre 1963.

Es kam also in mehreren Fällen zur Anwendung antihypoglykämischer Medikamente, bevor die Diagnose: Hypoglykämie gestellt wurde. In diesen Fällen wirkte sich der hyperglykämisierende Effekt der angewandten Medikamente (DPH, Kortikoide) in unbeabsichtigter Weise günstig auf das Grundleiden der Patienten aus.

Die Diazoxidtherapie mußte in zwei Fällen abgebrochen werden. Einmal trat als Nebenwirkung eine Hypertrichose auf, zum anderen kam es zur Ausbildung beträchtlicher Beinödeme bei erhöhtem Serumnatrium.

Ansonsten konnten die praeoperativen hypoglykämischen Blutzuckerspiegel unter Verwendung von DPH und Diazoxiden erfolgreich angehoben werden und die Patienten symptomfrei die praeoperative Zeit überstehen.

Nachuntersuchung

Von den 34 Insulinompatienten, die von 1950 bis 1976 operiert wurden, verstarben 5. Bei einem Kranken (KrbI.Nr. 01763306) mit okkultem Adenom, nahm man Abstand von einer Blindresektion, da sich der Hyperinsulinismus medikamentös gut beherrschen ließ. Er findet sich in ständiger Überwachung. Die restlichen 28 Patienten wurden zu einer Überprüfung ihres Blutzucker- verhaltens im Diabetes Forschungsinstitut Düsseldorf aufgefordert (Direktor Prof.Dr.med.F.A.Gries). Nur 19 erschienen zur Nachuntersuchung. Einen Patienten (KrbI.Nr. 01703290) schlossen wir von der Auswertung der Nachuntersuchungsergebnisse aus. Bei ihm war nach erfolgloser Operation durch uns an der Chirurgischen Universitätsklinik Göttingen eine Duodenopankreatektomie durchgeführt worden. Dieser Patient ist mit morgens 20 Einheiten und abends 10 Einheiten Monotard MC Insulin eingestellt. Unter dieser Therapie liegen die Blutzuckerwerte im Tagesprofil unter 200 mg %. Eine zur besseren Übersicht angefertigte Patientenliste ist dem Anhang zu entnehmen.

Bei allen Patienten wurden Größe und Gewicht zur Berechnung des Broca'schen Index gemessen. Das laborchemische Routineprogramm bestand in der Bestimmung von:

1. Blutfetten (Cholesterin, Triglyzeride)
2. Harnsäure
3. Leberwerte (SGOT, SGPT, alkalische Phosphatase)
4. Differentialblutbild, BSG, Quick, Hb und Fe

Alle Daten und Befunde wurden in Form einer klinischen Tabelle zusammengetragen (Tab. 14).

Patienten Nr.	Gruppe I					Gruppe II					Gruppe III				
	21	25	26	28	32	34	16	20	23	24	29	6	8	14	15
Geschlecht	♂	♀	♀	♀	♀	♂	♀	♀	♀	♀	♀	♀	♂	♀	♂
Alter (Jahre)	11	17	16	52	67	41	45	51	28	72	64	45	43	61	40
Größe (cm)	157	170	149	161,5	173,5	189	156	166	167	164	157	167	186	151	165
Gewicht (kg)	40	46,8	43,9	77,7	76	84	68	56,8	50	79,5	71	68	74	47	76,8
Broca'scher Index	0,701	0,742	0,995	1,403	1,154	0,943	1,214	0,956	0,829	1,380	1,384	1,127	0,860	1,023	1,312
Cholesterin (mg %)	164	168	155	160	259	191	328	156	162	270	237	173	184	238	211
Tryglyzeride (mg %)	51	63	49	39	92	105	72	77	55	70	88	50	58	37	229
Harnsäure (mg %)	3,5	2,93	4,1	3,65	4,94	5,05	6,1	4,15	4,1	4,2	5,6	5,3	6,3	2,6	3,6
alk.Phosphatase (U/l)	323	203	116	134	137	75	63	61	119	-	173	53	-	103	73
SGOT (U/l)	8	7	6	7	7	9	10	5	4	9	12	49	5	12	3
SGPT (U/l)	5	8	5	7	10	11	23	8	5	14	19	32	7	11	6
Bilirubin (mg %)	0,56	0,5	0,62	-	0,38	0,3	0,22	0,66	0,4	0,36	0,6	0,41	0,44	0,74	0,77
BSG (mm/Std.)	2/6	1/3	7/18	25/68	-	3/7	2/5	-	3/9	-	6/22	2/6	5/15	2/6	5/17
Hb (g %)	12,4	15,4	12,9	10,9	15,1	13,6	12,9	12,8	13,1	11,8	14,3	12,3	12,9	11,2	14,3
Quick (%)	100	100	87	100	100	100	100	100	100	100	100	89	100	100	100
Fe (%)	97	-	28,8	118	103	44,2	101	98	-	-	-	147	99	-	-

Tab. 14: Klinische Tabelle

An Tests wurden durchgeführt:

- a) ein oraler Glukosetoleranztest kombiniert mit einem
- b) i.v. Tolbutamidtest.

Aus der klinischen Tabelle (Tab. 14) wird ersichtlich, daß 11 von 18 Patienten (61 %) einen Broca'schen Index von mehr als 1 aufwiesen. Der Cholesterinspiegel war bei 6 Kranken über die Norm erhöht (33 %). Der Harnsäurewert war nur bei einem Patienten (Pat. Nr. 22 ♂) mit 10,13 mg % deutlich erhöht.

Der orale Glukosetoleranztest wurde bis auf eine Ausnahme (Pat. Nr. 15) bei allen Patienten durchgeführt (17 mal). Man nahm wegen der Höhe des Nüchternblutzuckers von 295 mg % in einem Falle Abstand von einer oralen Glukosebelastung.

Der Tolbutamidtest konnte bei 2 Patienten wegen zu niedrigen Nüchternblutzuckers (Pat. Nr. 30) bzw. wegen schlechten Allgemeinzustandes (Pat. Nr. 24) nicht durchgeführt werden. Die Einzelwerte für BG und IRI im Verlauf des oralen Glukosetoleranz- und i.v. Tolbutamidtestes sind den Tabellen 15 bis 18 im Anhang zu entnehmen.

Auf Grund der Ergebnisse des oGTT (bzw. NBZ für Pat. Nr. 15) teilten wir unser nachuntersuchtes Patientengut in die Gruppen I - III ein (s. Tab. 19). Die Einteilung erfolgte nach den oGTT Kriterien der Europäischen epidemiologischen Studiengruppe (s. Tab. 20).

Patientenzahl n = 18 (100 %)			
Gruppe I:	normal	n = 6	(33 %)
Gruppe II:	Border-Line	n = 5	(28 %)
Gruppe III:	pathologisch	n = 7	(39 %)

Tab. 19: Einteilung des nachuntersuchten Patientenguts nach den oGTT Kriterien der Europäischen epidemiologischen Studiengruppe in Gruppen I - III.

In Abb. 7 - 9 erfolgte die graphische Darstellung der geometrischen BG- und IRI-Mittelwertkurven für die Gruppen I, II und III im Verlauf des oGTT und Tolbutamidtests. Die geometrischen Mittelwerte und Abweichungen sind der Tab. 21 im Anhang zu entnehmen.

	Blut-Glukose [mg /100ml]		
	Normal	Border-Line	Pathologisch
Nüchtern	<100	100-300	>130
100g orale Glukose -Belastung			
60 Min.	<160	160-220	>220
120 Min.	<120	120-150	>150
180 Min.	<110	110-130	>130
		1 Wert ≥ 2 Werte	≥ 1 Wert

Tab. 20: OGTT Kriterien (100 g Glukose) der Europäischen Epidemiologischen Studiengruppe (37)

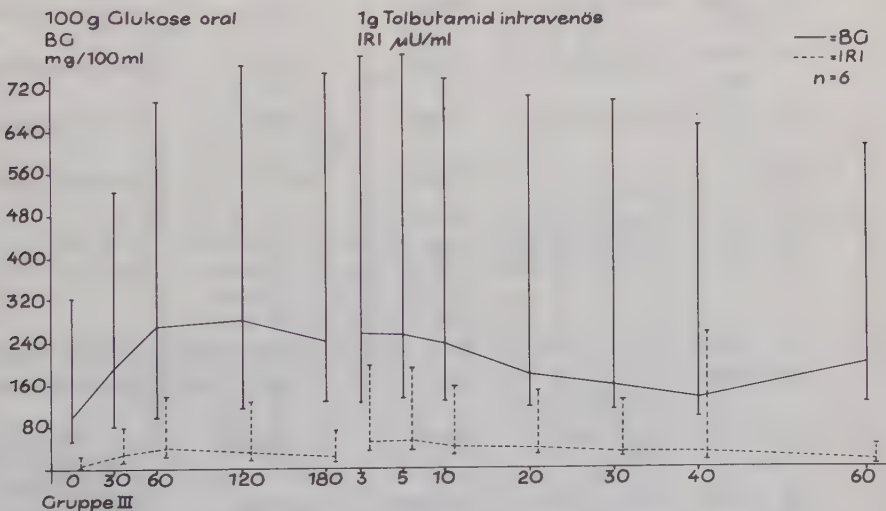
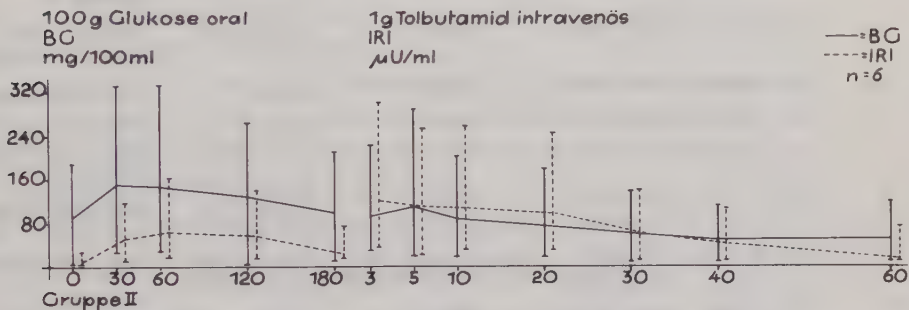
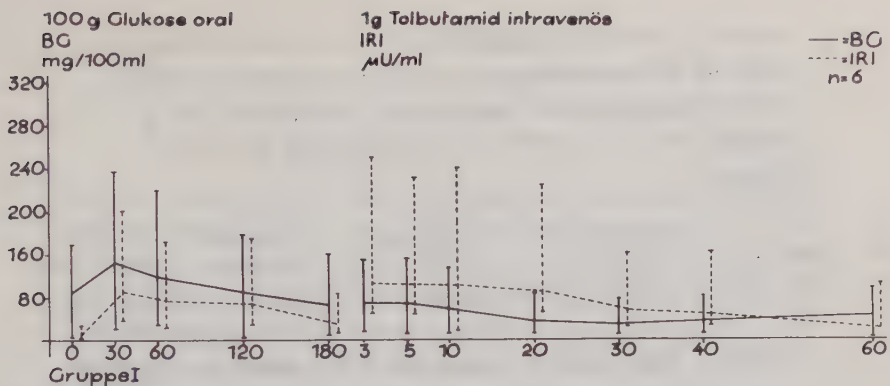


Abb. 7, 8 und 9: Geometrische Mittelwerte⁺ von Blutglukose (BG) und Seruminulin (IRI) unter kombinierter Belastung von 100 g Glukose und 1 g Tolbutamid i.v. der Gruppen I (Abb. 7), II (Abb. 8) und III (Abb. 9)

⁺Die Abweichungen von der Mittelwertkurve entsprechen den Standardabweichungen der logarithmierten Einzelwerte.

Tabelle 22 zeigt eine Gegenüberstellung von: NBZ, BG-Verhalten unter 100 g Glukosebelastung, operativem Eingriff, endogener Insulinfreisetzung unter kombinierter Belastung mit 100 g Glukose und 1 g Tolbutamid und Histologie des entfernten Adenoms.

Pat. Nr.	NBZ	oGTT	operat. Eingriff	Insulin-freisetzung oGTT	Insulin-freisetzung Tolbutamid	Histologie
21	100	Normal	Eukleation	normal	normal	benignes Adenom
25	100	Normal	Eukleation	ausgeprägt	ausgeprägt	benignes Adenom
26	100	Normal	Eukleation (2 mal)	normal	ausgeprägt	benignes Adenom multiple Adenome
28	100	Normal	Eukleation	normal	normal	benignes Adenom
32	100	Normal	Eukleation	normal	normal	nicht mit Sicherheit gutartiges Adenom
34	100	Normal	Eukleation	normal	normal	benignes Adenom
=====						
16	100	Border-Line	Schwanz-Resektion	normal	normal	benignes Adenom
20	100	Border-Line	Eukleation	normal	normal	benignes Adenom
23	105	Border-Line	Eukleation	normal	normal	benignes Adenom
24	100	Border-Line	Eukleation	normal	normal	benignes Adenom
29	100	Border-Line	Schwanz-Resektion	normal	normal	benignes Adenom
=====						
6	150	Pathol.	Links-Resektion	eingeschränkt	eingeschränkt	kein Adenomnachw.
8	150	Pathol.	Links-Resektion	an Hand des Blutglukoseverhaltens keine erkennbare Insulinfreisetzung		benignes Adenom
14	100	Pathol.	Links-Resektion	eingeschränkt	eingeschränkt	benignes Adenom
15	150	Pathol.	Schwanz-Res. + Eukleation	eingeschränkt	eingeschränkt	benignes Adenom
22	105	Pathol.	Exstirpation 2 mal	normal	ausgeprägt	nicht mit Sicherheit gutartiges Adenom multiple Adenome
27	105	Pathol.	Exstirpation	subnormal	deutlich	Karzinom
30	40	Pathol.	Eukleation	normal	-	benignes Adenom

Tab. 22: NBZ, oGTT, operativer Eingriff, endogene Insulinfreisetzung unter kombinierter Belastung mit 100 g Glukose oral und 1 g Tolbutamid und Histologie des entfernten Adenoms

In zehn Fällen mit identischen postoperativen und Nachuntersuchungsmethoden führten wir einen Vergleich des postoperativen oGTT durch. Der zeitliche Abstand schwankte zwischen 4 Monaten und 5 Jahren. Die BG Einzelwerte der zu vergleichenden oralen Glukosetoleranzteste sind den Tabellen 23a - d im Anhang zu entnehmen. Wir bewerteten die oralen Glukosetoleranzteste ebenfalls nach den Kriterien der Europäischen epidemiologischen Studiengruppe (37).

Abbildung 10 zeigt eine Symmetrietabelle, in der die Häufigkeit normaler - Border Line - und pathologischer oGT postoperativ und bei der Nachuntersuchung in symmetrischer Darstellung zum Ausdruck gebracht wird.

Nachuntersuchung		P	B	N	Z
postop. Untersuchung	P	2	1	1	4
	B	1	2	3	
	N	1		2	3
	Z	3	2	5	10

Abb. 10: Häufigkeit normaler - borderline - und pathologischer oGT postoperativ und bei der Nachuntersuchung in symmetrischer Darstellung.

In 5 Fällen (50 %, auf der Symmetrieachse liegend) erhielten wir ein identisches Ergebnis (Pat. Nr. 29, 28, 25, 15, 14). Bei den restlichen 5 Patienten wurde durch die Nachuntersuchung eine Veränderung der Glukosetoleranz aufgedeckt. 4 mal (rechts von der Symmetrieachse) kam es zu einer Verbesserung der Glukosetoleranz. Die Übergänge vollzogen sich in allen Bereichen:

Pathologisch ——— normal (Pat. Nr. 32)

Pathologisch ——— Border-Line (Pat. Nr. 24)

Border-Line ——— Normal (Pat. Nr. 26 + 34)

In einem Fall (Pat. Nr. 27) wurde bei der Nachuntersuchung eine Verschlechterung der Glukosetoleranz vom Normbereich in den pathologischen Bereich aufgedeckt (links von der Symmetrieachse).

DISKUSSION

=====

Betrachtet man die Altersverteilung unserer Insulinompatienten (Abb. 1) so fällt eine Häufung in den für eine Tumorentwicklung bevorzugten 5. bis 7. Dezennien auf. Das frühkindliche Alter ist jedoch keinesfalls verschont und selbst im Foetalleben kann es zur Bildung einer Inselzellgeschwulst oder zu umschriebenen Inselzellanhäufungen mit Hyperinsulinismus kommen (57), wie drei eigene Fälle von Nesidioblastose zeigen (75050182/76072002/77091185). Während andere Autoren (19) ein Überwiegen des männlichen Geschlechts (9 von 11) bzw. eine gleichmäßige Geschlechtsverteilung der Insulinome beschrieben haben (57), war bei unserem Krankengut das weibliche Geschlecht häufiger befallen (70 %). Dies bestätigt auch STEFANINI (73) in seiner Sammelstatistik von 1067 Fällen, von denen 59,7 % weiblichen und 40,3 % männlichen Geschlechts waren.

Die in 82 % der Fälle stark ausgeprägte Adipositas unserer Patienten ist typisch und zum einen durch die gehäuften Mahlzeiten und die gesteigerte Kohlehydratzufuhr, zum anderen durch einen den Fettaufbau fördernden Effekt des Insulins bedingt. Die Symptomatik unserer Patienten zeigt alle in der Literatur beschriebenen Variationen. Die Nüchternblutzucker lagen im hypoglykämischen Anfall sämtlich unter 50 mg %. Bewußtseinsverlust trat in 76 % der Fälle auf, Konvulsionen in 26 % und temporäre Lähmungserscheinungen in 12 %. Während unsere Insulinomträger alle zentralnervöse Erscheinungen unterschiedlichen Schweregrades zeigten, kam es bei den von STEFANINI zusammengetragenen Fällen nur in 92 % zu neuropsychiatrischen Symptomen. Eine korrekte Diagnose konnte bei unserem Krankengut in 65 % der Fälle primär gestellt werden, während 35 % der Patienten ohne Erfolg neurologisch bzw. psychiatrisch behandelt wurden, ehe man die Hypoglykämie als Ursache ihrer Beschwerden erkannte. Da hypoglykämische Episoden einen Hirntumor, zerebrovaskulären Prozess, Epilepsie, Psychosen und Hysterie nachahmen können, sollte bei jedem flüchtigen psychiatrischen oder

neurologischen Erscheinungsbild die Hypoglykämie in die Differentialdiagnose mit einbezogen werden.

Die Größe der chirurgisch entfernten Adenome schwankte im Durchmesser zwischen 1 und 5,5 cm. Es konnte jedoch in Obereinstimmung mit STEFANINI (74) in keinem Fall eine Korrelation zwischen der Größe des Adenoms und der Schwere der Symptomatik hergestellt werden. Eine Entdifferenzierung der Insulinome im Zusammenhang mit der Dauer ihres Bestehens konnten wir nicht nachweisen. Es wurden zwar bei allen Patienten, deren Symptomatik weniger als 1 Jahr betrug, histologisch eindeutig benigne Adenome gefunden, bei der Symptombdauer von 1 bis 10 Jahren handelte es sich jedoch sowohl um eindeutig benigne als auch um nicht mit Sicherheit gutartige Adenome und Karzinome.

Der Erfolg einer gezielten Diagnostik, in deren Mittelpunkt die radioimmunologische Insulinbestimmung steht, zeigt sich in der Verkürzung der Zeitspanne, die vom Auftreten der ersten Symptomatik bis zur Diagnosestellung benötigt wird. Während man früher das Maß der Insulinfreisetzung unter Stimulations- bzw. Suppressions-testen an Hand des Blutglukoseverhaltens beurteilen mußte, kann man sich heute ein exaktes Bild über die Insulinsekretion der einzelnen Patienten machen.

An der II. Medizinischen Universitätsklinik Düsseldorf hat man ein Untersuchungsprogramm entwickelt, das aus eigenen Erfahrungstat-sachen und den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen zusammengestellt wurde. Dieses diagnostische Minimalprogramm erfordert eine stationäre Aufnahme von 4 - 7 Tagen.

1. Exakte Erhebung der Anamnese,
2. häufige Nüchternblutzucker-Bestimmungen und Blutzuckerbestimmungen bei entsprechender hypoglykämischer Symptomatik,
3. Glukosebelastungstest,

4. Hungertest mit Bestimmung des Blut-Glukose/Serum-Insulin-Quotienten.

Die bei uns durchgeführten Glukagon-Arginin- und Leuzinteste brachten in nur 50 % der Fälle ein positives Ergebnis.

FLOYD, FAJANS et al. (26) verglichen den maximalen Anstieg des Plasma-Insulins nach Tolbutamid, Leuzin, Glukose und Glukagon und stellten eine Abhängigkeit des Plasma-Insulinspiegels vom Insulingehalt des Tumors fest (bei 11 Patienten).

MARKS (53) berichtet über falsch negative Ergebnisse beim Tolbutamidtest in 20 %, Glukagontest in 30 % und Leuzintest in 50 % der Fälle und mißt den Suppressionstesten eine größere Treffgenauigkeit bei. Die von STEFANINI (73) zusammengetragenen Testergebnisse von 149 Autoren entsprechen denen von MARKS (53).

Wegen der zahlreichen falsch positiven und falsch negativen Ergebnisse haben wir die Durchführung dieser Stimulationsteste aus dem Routineprogramm der laborchemischen Insulinomdiagnostik gestrichen.

Die in früheren Jahren durchgeführte Insulinbelastung und der Adrenalintest lieferten ebenfalls keine verwertbaren Ergebnisse.

Auf die präoperative Durchführung einer Tolbutamidstimulation, die beim Insulinompatienten in 80 % zu einer exzessiven Insulinausschüttung und anhaltender Hypoglykämie mit verzögertem Blutglukoseanstieg führt, wird in unserer Klinik wegen der Gefahr eines hypoglykämischen Schocks generell verzichtet.

Die Ergebnisse der präoperativen Glukosetoleranzteste unseres Patientenguts waren ebenfalls uneinheitlich. Die Blutzucker-Belastungskurven zeigten teilweise einen ausgesprochen flachen, teilweise einen deutlich pathologischen Verlauf (s. Abb. 5). Für diese paradoxe Störung des Glukosestoffwechsels gibt es zwei mögliche Erklärungen:

1. Erfolgt bei einem hormonaktiven Insulinom zur Erhaltung des Stoffwechselgleichgewichts eine erhöhte gegenregulatorische Sekretion von Insulinantagonisten (STH, Glukokortikoide, Katecholamine, Thyroxin, Glukagon). BECKER et al. (4) berichteten schon 1967, daß bei Vorliegen eines Insulinoms die Langerhans-Inseln ein Überwiegen von A-Zellen aufweisen und es somit zu einer Erhöhung des Plasmaglukagons kommen kann.
2. Kommt es durch die autonome Insulinausschüttung eines Adenoms in unterschiedlichem Maße zu einer Suppression des restlichen Inselgewebes. STEINKE u. SOELDNER (76) konnten 1968 im Tumor selbst einen erhöhten Insulingehalt und im übrigen Pankreasgewebe eine Insulinverarmung nachweisen. Im Tierversuch und an Stoffwechselgesunden ließ sich dieser Effekt durch exogene Insulinzufuhr experimentell reproduzieren (12, 79). Dieser Suppressionseffekt macht sich bei der oralen Glukosebelastung insofern bemerkbar, daß sich die Blutglukose-Kurve wegen eines nun relativen Insulinmangels im pathologischen Bereich befinden kann. Daß diese Vorgänge reversibel sein können, wird an Hand von 2 Fällen aus dem Jahre 1975 (Krb1.Nr. 0175 0898, 0175 1120) durch den Vergleich der präoperativen mit der postoperativen oralen Glukose-Toleranzkurve demonstriert (s. Abb. 11). So gehört die Durchführung des oralen Glukose-Toleranztestes bei einem Insulinompatienten zur Dokumentation des Falles, diagnostische Schlüsse können daraus kaum gezogen werden.

Der Hungertest hat sich über die ganzen Jahre als einfachster physiologischer Suppressionstest für die Insulinsekretion erwiesen. Da die Anpassung der Insulinsekretion der Betazelle an die aktuelle Blutzuckerhöhe (93) bei Vorliegen eines Insulinoms entfällt, kommt es unter Hungerbedingungen zu einer autonomen Produktion und Sekretion von Insulin und damit zum Blutglukose-Abfall. Die laborchemischen Ergebnisse des Hungertests von 12 Insulinompatienten aus den

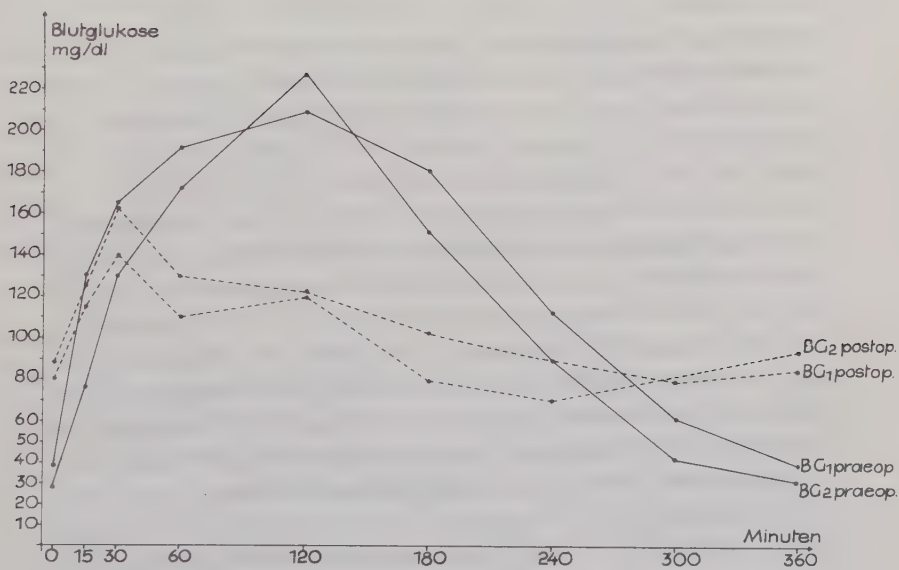


Abb. 11: Vergleich praeoperativer mit postoperativer oraler Glukose-Toleranzkurven von zwei Patienten (BG₁ Krbf.Nr. 0175 0898, BG₂ Krbf.Nr. 0175 1120)

Jahren 1975 und 1976 ergaben jeweils einen Blutglukose-Serum-Insulin-Quotienten von $< 2,5$. In 11 Fällen wurden diese Ergebnisse operativ bestätigt und histologisch gesichert. Bei einem Patienten (KrbI.Nr. 0176 3306) handelte es sich um ein okkultes Adenom. Der Hungertest mit Bestimmung des Serum-Insulin-Quotienten ist nach unseren Erfahrungen der entscheidende diagnostische Test in der Insulinomdiagnostik.

Die Ergebnisse der Suppressionsteste mit Diazoxid, Diphenylhydantoin und Somatostatin aus dem Jahre 1976 bestätigten bei den benignen Adenomen ($n = 3$) und beim Karzinom ($n = 1$) die 1975 veröffentlichten Zusammenhänge zwischen der Suppression und Morphologie des vorliegenden Adenoms. Im ersten Falle erfolgte unter allen drei Substanzen eine anhaltende Insulinsuppression mit deutlichem Blutglukose-Anstieg. Bei der Karzinom-Patientin kam es in Übereinstimmung mit den früheren Resultaten weder zu einer anhaltenden Insulinsuppression noch zu einem Blutglukose-Anstieg. Im Falle des nicht mit Sicherheit gutartigen Adenoms (polymorphzelliges Adenom) fielen die Suppressionsteste nicht einheitlich aus. An Hand einer größeren Fallzahl muß die Treffsicherheit dieser Suppressionsteste noch bewiesen werden. Vorerst kann man den präoperativen Hinweis auf die Morphologie des zu entfernenden Tumors lediglich als eine Verdachtsdiagnose werten.

Die in der Literatur aufgezeichneten positiven Ergebnisse der selektiven Angiographie im Rahmen der Insulinomdiagnostik schwanken zwischen 20 - 80 %. Nach unseren Erfahrungen beträgt die Versagerquote 89 %. Der einzige positive Angiographiefund unseres Patientenguts (KrbI.Nr. 0170 3290) konnte erst nach einer Zweitoperation (Duodenopankreatektomie) mit einem 1 cm großen Adenom in Zusammenhang gebracht werden. In 6 Fällen konnten die intraoperativ aufgefundenen Adenome durch die Angiographie nicht zur Darstellung gebracht werden. Zweimal handelte es sich um okkulte Adenome, deren

angiographischer Nachweis wegen ihres geringen Durchmessers unmöglich ist. Ursache für diese enttäuschenden Ergebnisse sind:

1. die Grenze der angiographisch erfaßbaren Veränderungen, die nach BOOKSTEIN und OBERMANN bei 0,8 - 1 cm liegt,
2. technische Mängel (s. oben),
3. ungünstige Aufnahmebedingungen bei der obligatorischen Adipositas der Insulinomträger.

Aufgrund unserer schlechten Ergebnisse, dem großen technischen Aufwand und dem Risiko dieser Untersuchungsmethode nehmen wir im Routineprogramm Abstand von einer obligatorischen Angiographie.

Die Ergebnisse der in unserer Klinik durchgeführten Szintigraphien waren ebenfalls enttäuschend. Es konnte in nur einem Fall (von 6) ein Zusammenhang zwischen einer szintigraphischen Veränderung am Ausführungsgang des Pankreas und dem intra operationem gefundenen Tumor vermutet werden. Auch aus der Literatur sind keine Erfolgszahlen zu berichten. STEFANINI (73) berechnete aus einer Zusammenstellung von 81 Szintigraphien eine Trefferquote von nur 18 %. Da auch diese präoperative Lokalisationsmethode keine überzeugenden Hinweise erbrachten, wird an unserer Klinik eine Szintigraphie im Rahmen der Insulinomdiagnostik nur von Fall zu Fall durchgeführt.

Bei unseren Sonographien wurde in keinem Fall ein Adenom zur Darstellung gebracht. Das geringe Risiko und der geringe technische Aufwand sprechen zwar für diese Untersuchungsmethode, jedoch ist die sonographische Erfaßbarkeit von der Lokalisation der Adenome abhängig. Von einer routinemäßigen Durchführung der Sonographie wird ebenfalls Abstand genommen.

Ob die von KEAVENY und SPELSBERG(46b,72)beschriebene intraoperative Vitalfärbung mit Toluidinblau zu einem Erfolg in der Lokalisationsdiagnostik der Insulinome führt, muß an Hand einer größeren Fallzahl noch bewiesen werden.

Die an unserer Klinik chirurgisch entfernten Adenome waren nahezu gleichmäßig über das Pankreas verteilt (s. Tab. 10). Dies entspricht sowohl den entwicklungsgeschichtlichen Ergebnissen als auch den von MOSS und RHOADS 1960 aufgestellten Verteilungsmuster von 459 Inselzelltumoren (59). In Übereinstimmung mit den Literaturangaben (10 - 15 %) handelte es sich bei unserem Krankengut in 9 % um multiple Adenome. Entsprechend den von MOSS und RHOADS angegebenen Vorkommen okkultes Adenome (20 - 25 %) konnten wir bei unseren Insulinompatienten in 21 % der Fälle intraoperativ kein Adenom auffinden.

Etwa 15 % der Adenome werden in der Literatur als maligne beschrieben. Dies entspricht unseren Ergebnissen von 14 %. Den von anderen Autoren beschriebenen Prozentsatz von benignen Adenomen (85 %) erhalten wir, wenn man die nicht mit Sicherheit gutartigen Adenome in die Kategorie der benignen Adenome einordnet. Nach MEYTHALER (57) sind bei den endokrinen Pankreastumoren lokalisierte histologische Malignitätszeichen wie: das Fehlen einer Kapsel, Einbruch der Tumorzellen in die Kapsel, Lymph- und Blutgefäße, Kernpolymorphie und Mitosen, keine zuverlässigen Kriterien der Malignität. Er spricht in diesen Fällen von suspekt malignen oder intermediären Adenomen, da diese in ihrem klinischen Verlauf meist gutartig sind. Nach LAROCHE (49) gilt außer der Metastasierung die perineurale Invasion der Tumorzellen als eines der sichersten Kriterien der Bösartigkeit, während die Polymorphie und die mitotische Aktivität keinen zuverlässigen Hinweis auf Malignität darstellen. Wir schließen uns der Meinung von LAROCHE

an, halten jedoch den Einbruch von Tumorzellen in Lymph- und Blutgefäße nach wie vor als ein sicheres histologisches Malignitätszeichen. Auf Grund dieser Kriterien kam es bei uns ohne das Vorliegen von Metastasen 4 mal zur Diagnose: Karzinom.

Häufig wird bei Nichtauffinden eines Inselzelltumors beim Erwachsenen eine diffuse Beta-Zellhyperplasie diagnostiziert (13, 34, 48). BECKER (4) hat sogar eine Methode veröffentlicht, mit der entschieden werden kann, ob ein Tumor oder eine diffuse Inselzellhyperplasie vorliegt. Wir schließen uns der Meinung von CREUTZFELD (16) und STELZNER (77) an, daß Hypoglykämien infolge eines Hyperinsulinismus im Erwachsenenalter stets auf tumorösen Wucherungen der Beta-Zellen (Adenome, Karzinome, Mikroadenomatose) beruhen. Bei unserem Krankengut wurde von den Pathologen 1 mal die Diagnose diffuse Hyperplasie gestellt (KrbI.Nr. 0170 3290). Bei diesem Patienten war der Schwanz und ein großer Teil des Korpus ohne Adenomnachweis reseziert worden. Die Ursache für die anhaltende Hypoglykämie war jedoch nicht eine diffuse Hyperplasie, sondern ein 1 cm großes Inselzelladenom, welches bei einer Zweitoperation (Duodenopankreatektomie) im Bereich des Kopfes aufgefunden wurde.

Bei allen oberflächlich gelegenen, solitären und benignen Adenomen führten wir sowohl im Kopf- als auch Korpus-Schwanz-Bereich eine Enukleation durch, was dem operativen Vorgehen zahlreicher Autoren entspricht (20, 49, 55, 65). Während andere (77, 92) bei Lage der Insulin-produzierenden Tumoren im Korpus-Schwanz-Bereich die Teilresektion durchführen, haben wir mit Enukleationen in diesem Bereich gute Ergebnisse erzielt. Eine Resektion ist nach unserer Meinung nicht erforderlich, wenn das Adenom leicht ausschälbar ist.

STELZNER (77) nimmt wegen schwerer Nachblutungen und hartnäckiger Fistelbildungen eine Enukleation im Kopfbereich nur ausnahmsweise vor, andere Autoren (65, 92) empfehlen dabei grundsätzlich die

Ausschälung des Adenoms unter peinlicher Schonung des übrigen Pankreasgewebes. Die Zahl unserer Pankreasfisteln (9) verteilte sich zu 44 % auf Eingriffe im Kopfbereich, 56 % auf den Korpus-Schwanz-Bereich. Bei tief im Pankreasgewebe eingebetteten Adenomen empfehlen wir eine Teilresektion.

STEFANINI (73) fand bei der Auswertung von 1012 dokumentierten Fällen, daß im Bereich des Kopfes die Enukleation, im Bereich des Korpus und Schwanzes die Resektion bevorzugt durchgeführt wurde.

Problematisch wird es beim Vorliegen eines okkulten Adenoms. Die progressive Pankreasresektion von links nach rechts unter kontinuierlicher Blutzuckerkontrolle wird zwar von vielen Verfassern empfohlen (20, 74), der Operationserfolg bleibt jedoch ungewiß. Bei fehlendem Adenomnachweis im Resektionspräparat, wird es der Entscheidung des Operateurs überlassen, ob er die Resektion abbricht oder eine Duodenopankreatektomie durchführt.

STELZNER neigt wegen irreversibler Hirnschädigung bei operativem Mißerfolg und wegen der schlechten Ergebnisse bei einem Reeingriff (Todesrate 18 %) zu radikalem Vorgehen. Einige Autoren (27, 56) glauben, daß sich die okkulten Adenome bevorzugt im Pankreaskopf verbergen, weshalb sie eine blinde Duodenopankreatektomie als Alternative zur Blindresektion zur Diskussion stellen. Jedoch sollte im Falle eines okkulten Adenoms das Alter des Patienten und das Maß der medikamentösen Ansprechbarkeit der hypoglykämischen Symptomatik vor dem entscheidenden Eingriff einer Duodenopankreatektomie (Todesrate 26,6 %) streng miteinander abgewogen werden.

An unserer Klinik wurde eine Duodenopankreatektomie bei Vorliegen eines Pankreaskopfkarzinoms nur in einem Falle durchgeführt (KrbI.Nr. 0171 4967). Die Patientin verstarb postoperativ an pulmokardialer Insuffizienz.

MENGOLI und QUESNE (56) haben bei einem Literaturüberblick von 50 Blindresektionen festgestellt, daß in nur 48 % (24 von 50) ein

Tumor im Resektionspräparat aufgefunden werden kann. Die von ihnen geäußerte Vermutung, daß im Falle eines okkulten Adenoms durch Größenzunahme desselben im Ablauf von 1 - 2 Jahren, eine Zweitoperation zum Erfolg führen könnte, hat STEFANINI in einer Studie von 543 Fällen widerlegt (74). Es ließ sich kein Zusammenhang zwischen der Größe der Adenome und der Dauer ihres Bestehens finden.

So bleibt bei der hohen Mortalitätsrate einer Duodenopankreatektomie (26,6 %) die Linksresektion die annehmbarste Lösung in der Behandlung von okkulten Adenomen. LAROCHE (49) berichtete über eine Heilungsrate nach Blindresektion von 55 % (33 Fälle).

Nach unseren eigenen Ergebnissen konnte bei 6 Blindresektionen in nur 2 Fällen (33 %) im Resektionspräparat ein Adenomnachweis erbracht werden.

Postoperative Komplikationen traten bei unserem Patientengut in 38 % der Fälle auf. Zahlenmäßig an erster Stelle stehen die Pankreasfistelbildungen. Ihr Auftreten war von der Lokalisation der entfernten Tumoren unabhängig. Sie stellen bei ausreichend langer Liegedauer der Drainage keine wesentliche Komplikation dar und heilen alle spontan ab. Vor einer frühzeitigen Entfernung einer Drainage muß jedoch gewarnt werden. Wir mußten in 3 Fällen relaparotomieren, da sich durch Sekretrückstau ein subphrenischer Abszeß (1 mal mit septischem Zustandsbild) gebildet hatte.

Die schlechte Prognose des Reeingriffes zeigt sich bei einem zweimal außerhalb unseres Hauses voroperierten Patienten (KrbI.Nr. 0163 4362). Bei ihm kam es nach der 3. Reintervention auf entzündlicher Basis (Pankreatitis) zur Ausbildung einer operationsbedürftigen Papillenstenose.

Insgesamt verstarben 4 unserer Patienten an postoperativen Komplikationen (s. Tab. 13). Im Falle der Lungenarterienembolie handelte es sich um einen Risikofaktor, der bei jedem operativen Eingriff

besteht. Wie es zur Todesursache Uraemie kam, konnte an Hand der Unterlagen aus dem Jahre 1962 nicht geklärt werden. In den beiden anderen Fällen handelte es sich zum einen um eine Duodenopankreatektomie, zum anderen um eine bereits außerhalb vorresezierte Patientin, bei der nicht die E nukleation des Adenoms im Pankreaskopfbereich sondern ein gedeckt perforiertes Magenulkus die Todesursache war.

Die Todesrate unserer Insulinompatienten betrug 12 %, STEFANINI berechnete an Hand von 1012 zusammengetragenen Fällen eine von 11 %.

Postoperativ ist eine passagere Hyperglykämie erfolgreich operierter Insulinompatienten die Regel. Ein zuverlässiges Zeichen stellt sie jedoch nicht dar. So berichtet HARRISON (39) in 5 Fällen über intraoperative Blutzuckererhöhungen trotz zurückgelassenen Tumorgewebes, bzw. über einen Blutzuckeranstieg während anderer, nicht das Pankreas betreffender Operationen. Bei einem unserer Patienten (KrbI. Nr. 0170 3290) kam es nach Linksresektion bei Vorliegen eines okkulten Adenoms im Verlauf des 1. postoperativen Tages zu einem Blutzuckeranstieg bis zu 340 mg/dl. Am 2. und 3. postoperativen Tag lag das Blutzuckertagesprofil zwischen 200 und 300 mg/dl, während anschließend der Nüchternblutzucker über den Normbereich wieder in den hypoglykämischen Bereich absank (29 mg/dl). Wie diese passagere Hyperglykämie zu deuten ist, bleibt ungelöst.

Daß die chirurgische Therapie des organischen Hyperinsulinismus die kausale Therapie dieses Krankheitsbildes darstellt, zeigt sich aus dem Operationserfolg. RUBANY (69) gibt eine Heilungsrate von 85 - 90 %, LAROCHE (49) eine von 78 % an. Da nun der postoperative Blutglukosestoffwechsel von der Größe des chirurgischen Eingriffes am Pankreas abhängt, bedeutet in diesem Falle Heilung, daß der Patient von der Hypoglykämie und ihren Gefahren befreit ist. Das heißt, je nach Größe des chirurgischen Eingriffes kann

sich postoperativ der Blutglukosestoffwechsel im Normbereich, Border-Line - oder pathologischen Bereich befinden.

Unsere postoperativen Ergebnisse von 34 operierten Insulinompatienten im Vergleich zu den 1012 von STEFANINI zusammengetragenen Fällen sind der Abbildung 12 zu entnehmen. Die Beurteilung des postoperativen Blutglukoseverhaltens konnte auf Grund der unterschiedlichen Abschlußuntersuchungen (NBZ, Tagesprofil, oGTT) aus den Jahren 1950 - 1976 nicht auf Grund einheitlicher Kriterien erfolgen.

19 Patienten (56 %) zeigten postoperativ ein normales Blutglukoseverhalten. In 7 Fällen (20 %) bestand postoperativ ein pathologischer Blutglukosestoffwechsel. 4 Kranke (12 %) waren durch den operativen Eingriff nicht von ihrer Hypoglykämie befreit worden.

Die postoperative Mortalität (ohne den Suizid) betrug bei unserem Patientengut 12 %.

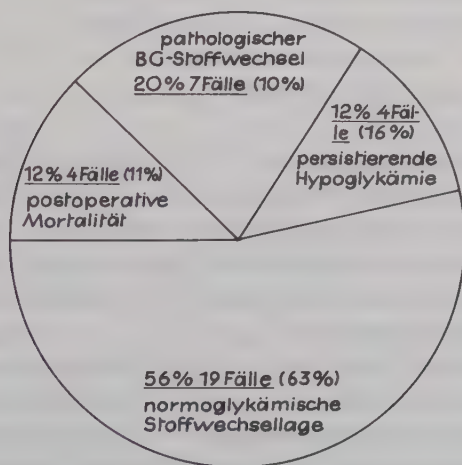


Abb. 12: Ergebnisse von 34 an unserer Klinik operierten Insulinompatienten im Vergleich zu 1012 von STEFANINI zusammengetragenen Fällen (Prozentzahlen in Klammern)

Von den 28 zur Nachuntersuchung aufgeforderten Insulinompatienten waren nur 19 (68 %) zu einer Überprüfung ihres Blutzuckerhaltens bereit. Es interessierten uns zum einen Zusammenhänge von Übergewicht, Kohlehydrat-, Lipid- und Harnsäure-Stoffwechselstörungen, zum anderen die Glukosetoleranz bzw. die verbliebene endogene Insulinfreisetzung der Patienten unter oraler Glukose und i.v. Tolbutamid.

11 von 18 nachuntersuchten Patienten (61 %) waren übergewichtig. Sie gehörten meist (mit Ausnahme der Patienten Nr. 28 und 32) den Gruppen mit gestörter Glukosetoleranz unterschiedlicher Schwere (Gruppe II und III) zu. Der erhöhte Cholesterinspiegel von 6 Kranken war stets mit einem Broca'schen Index von mehr als 1 vergesellschaftet und konnte in 5 Fällen (83 %) mit einer gestörten Glukosetoleranz in Verbindung gebracht werden.

Der erhöhte Harnsäurespiegel von 10,13 mg % betraf einen männlichen, adipösen Patienten (Patient Nr. 22) mit einem Broca'schen Index von 1,294 und einer oralen Glukosetoleranz im pathologischen Bereich.

Während die postoperative Beurteilung des Blutglukosestoffwechsels auf Grund des Nüchternblutzuckers und Blutzuckertagesprofils erfolgte (wegen Durchführung uneinheitlicher Abschlußuntersuchungen in den früheren Jahren) teilten wir unser nachuntersuchtes Patientengut nach den oGTT-Kriterien der Europäischen epidemiologischen Studiengruppe ein (37).

Von den 18 nachuntersuchten Patienten zeigten 6 (33 %) eine normale Glukosetoleranz, 5 eine im Border-Line-Bereich (28 %) und 7 eine eindeutig pathologische Glukosetoleranz (39 %). Der unterschiedliche Verlauf der geometrischen Blutglukose- und IRI-Mittelwert-Kurven ist den Abbildungen 7 - 9 zu entnehmen.

Der Nüchternblutzucker lag bei den 18 nachuntersuchten Patienten:

- 11 x im Normbereich (100 mg/dl)
- 3 x geringgradig über der Norm (105 mg/dl)
- 3 x im pathologischen Bereich (150 mg/dl)
- 1 x im hypoglykämischen Bereich (23 mg/dl).

Bei einer Patientin (Pat. Nr. 30) deutete der hypoglykämische Nüchternblutzucker (und die pathologische Glukosetoleranz) auf einen fortbestehenden Hyperinsulinismus hin. Sie wurde auf Grund der Nachuntersuchungsergebnisse einer zweiten Operation unterzogen (multiple Adenome, Karzinom). Auf Grund der ausschließlichen Beurteilung des Nüchternblutzuckers hätte man bei 14 Patienten (78 %) einen Blutglukosestoffwechsel im Normbereich vermutet. Diese Ergebnisse zeigen die Bedeutung des oralen Glukosetoleranztestes in der Aufdeckung eines pathologischen Blutglukosestoffwechsels.

In der Tabelle 22 beleuchteten wir das Maß der endogenen Insulinfreisetzung im Zusammenhang mit der Größe des chirurgischen Eingriffs am Pankreas, der oralen Glukosetoleranz und der Histologie des entfernten Adenoms.

Bei der Gruppe I (OGT im Normbereich) handelte es sich in allen Fällen um die Enukleation eines Adenoms, die mit einem minimalen Verlust endokrinen Gewebes einhergeht. Bei einem Vergleich der Serum-Insulin-Werte unter kombinierter Belastung mit 100 g Glukose oral und 1 g Tolbutamid i.v. zeigte sich mit Ausnahme von zwei Fällen (Pat. Nr. 25 und 26) in der Gruppe I eine normale Insulinfreisetzung mit deutlichem Insulinanstieg und normalem Insulinabfall (die Einzelwerte sind den Tabellen 15 - 18 im Anhang zu entnehmen). Zwei Patienten der Gruppe I (Pat. Nr. 25 und 26) wiesen unter Tolbutamid-Stimulation eine ausgeprägte Insulinfreisetzung mit Neigung zur reaktiven Hypoglykämie auf. Diese Kranken bleiben wegen Verdachts auf fortbestehenden Hyperinsulinismus kontrollbedürftig.

Für die Gruppe II (OGT im Border-Line) ergibt sich ebenfalls eine normale Insulinfreisetzung bei geringgradigem Verlust endokrinen Gewebes durch den operativen Eingriff (Eukleationen, Schwanz-Resektionen). Die gestörte Glukosetoleranz dieser Gruppe muß also durch andere Faktoren bedingt sein. Inwieweit eine verbliebene Erhöhung des Serumglukagons oder anderer insulinantagonistischer Substanzen, bzw. eine verminderte Insulinwirksamkeit oder vermehrter Insulinbedarf bei Adipositas an der gestörten Glukosetoleranz beteiligt sind, muß offen bleiben.

Die Gruppe III (pathologische OGT) zeigt ganz deutlich den Zusammenhang eines großen, gewebsreduzierenden Eingriffs am Pankreas mit der daraus resultierenden eingeschränkten Insulinfreisetzung (Pat. Nr. 6, 8, 14, 15). Der Verdacht auf fortbestehenden Hyperinsulinismus ergab sich in dieser Gruppe in 3 Fällen.

1. Pat. Nr. 22 zeigt eine ausgeprägte Insulinfreisetzung bei pathologischer oraler Glukosetoleranz. Zustand nach Exstirpation eines hühnereigroßen und eines kirschkerneigroßen, nicht mit Sicherheit gutartigen Adenoms (multiple Adenome).
2. Pat. Nr. 30 wurde aufgrund des hypoglykämischen Nüchternblutzuckers einer Zweitoperation zugeführt, die multiple Adenome mit karzinomatöser Entartung ergab. Auch nach der zweiten Operation (Schwanz-Resektion) trat am 2. und 6. postoperativen Tag eine hypoglykämische Symptomatik auf. Die Patientin lehnte jedoch jede weitere chirurgische oder medikamentöse Therapie ab.
3. Bei dem Patienten Nr. 27 fällt die pathologische Glukosetoleranz bei deutlicher Insulinfreisetzung auf. Die Histologie des Patienten (Karzinom) und der Vergleich der postoperativen oGTT mit der der Nachuntersuchung (s. unten) lassen den Verdacht eines Rezidivs aufkommen.

Der Vergleich der postoperativen oralen Glukosetoleranz mit der der Nachuntersuchung von 10 Patienten (s. Abb. 10) zeigte in der Hälfte der Fälle eine Veränderung der Glukosetoleranz zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung. (Die Einzelwerte sind den Tabellen 23a und b zu entnehmen).

Die postoperativ erfolgten Übergänge aus dem Borderline- bzw. pathologischen Bereich in den Normbereich bedeuten, daß nach erfolgreicher Entfernung des insulinproduzierenden Adenoms zur Einpendelung eines neuen Stoffwechselgleichgewichts ein Zeitraum bis zu einem halben Jahr erforderlich sein kann.

Eine Verbesserung der Kohlehydratstoffwechsellaage kann jedoch nicht erwartet werden, wenn durch die Größe des chirurgischen Eingriffs am Pankreas eine pathologische Stoffwechsellaage definitiv ist (Pat. Nr. 14 und 15).

Ein weiterer limitierender Faktor einer postoperativen Normalisierung der Glukosetoleranz (bei kleinem chirurgischen Eingriff am Pankreas) ist die Tatsache, daß insulinantagonistische Substanzen postoperativ über die Norm erhöht bleiben können. Der Patient (Pat. Nr. 27), dessen Glukosetoleranz sich vom Normbereich in den pathologischen Bereich verschoben hat (s. Abb. 10, links von der Symmetrieachse liegend) bleibt kontrollbedürftig. Die pathologische Glukosetoleranz bei deutlicher Insulinfreisetzung könnte durch den Suppressionseffekt bzw. die Erhöhung insulinantagonistischer Substanzen bei Rezidiv (Karzinom) bedingt sein.

Zusammenfassend wurde durch die Nachuntersuchung von 19 Patienten in 5 Fällen (26 %) der Verdacht auf fortbestehenden Hyperinsulinismus gestellt (Pat. Nr. 22, 25, 26, 27, 30). Einer dieser Patienten (Pat. Nr. 30) wurde auf Grund der Nachuntersuchungsergebnisse einer Zweitoperation zugeführt. In 3 Fällen (Pat. Nr. 22, 26, 30) lagen multiple Adenome vor. Ob eine Pankreasresektion in diesen Fällen ein Rezidiv verhindert hätte, muß offen bleiben. Literaturangaben entsprechend ist bei Vorliegen multipler Adenome eine Pankreasresektion angezeigt (20,49,57). Bei einem dieser Rezidivfälle hatte man sich intra operationem bei Vorliegen eines Inselzellkarzinoms ohne Lymphknotenmetastasen zur Exstirpation des Tumors entschlossen. Auch hier erhebt sich die Frage, ob man bei Vorliegen eines Karzinoms nicht

generell resezieren sollte, wie viele Autoren vorschlagen (20,65, 87, 92).

Da sich zum einen die orale Glukosetoleranz nach der postoperativen Abschlußuntersuchung verbessern bzw. verschlechtern kann, zum andern der Verdacht auf fortbestehenden Hyperinsulinismus durch die miteinander kombinierten Stimulationsteste (oGTT und Tolbutamid-Test) frühzeitig gestellt werden kann, halten wir eine Nachuntersuchung aller operierter Insulinompatienten im Abstand von ungefähr einem halben Jahr für dringend erforderlich.

AN H A N G

ANHANG

PATIENTENLISTE

<u>Patient Nr.</u>	<u>Geschlecht</u>	<u>Krankenblatt Nr.</u>
1	♀	0150 13522
2	♀	0151 861
3	♀	0155 3404
4	♀	0157 3974
5	♀	0158 21437
6	♀	0162 3177
7	♀	0162 1478
8	♂	0163 4362
9	♀	0163 6091
10	♀	0167 5551
11	♀	0167 2673
12	♂	0167 2105
13	♂	0168 3086
14	♀	0168 2363
15	♀	0170 4636
16	♀	0170 5450
17	♂	0170 3290
18	♀	0171 4967
19	♀	0171 4823
20	♀	0172 1732
21	♂	0173 4666
22	♂	0173 0701
23	♀	0175 5231
24	♀	0175 3415
25	♀	0175 2039
26	♀	0175 0898
27	♂	0175 1148
28	♀	0175 1120
29	♀	0176 3918
30	♀	0176 4042
31	♂	0176 3306
32	♀	0176 0900
33	♂	0176 1049
34	♂	0176 0503

at. Nr.	0'	30'	60'	120'	180'	0'	30'	60'	120'	180'
1	83	146	102	100	59	8	62	59	40	17
5	91	113	84	86	86	26	228	65	138	44
6	95	160	157	87	73	13	123	156	137	78
8	81	169	160	110	82	8	52	67	50	16
2	89	140	94	102	100	12	101	55	61	41
4	89	159	150	78	59	5	61	82	53	26
6	96	204	205	125	100	10	63	100	75	30
0	89	138	140	125	115	7	39	52	56	37
3	101	136	108	138	95	14	70	46	33	5
4	88	148	153	137	-	-	-	-	-	-
9	83	139	156	127	91	9	44	76	74	63
6	186	342	499	536	548	12	13	13	12	15
8	239	329	388	521	611	-	-	-	-	-
4	89	167	250	296	286	4	21	24	22	22
5	295	-	-	-	-	8	-	-	-	-
2	104	197	263	227	125	13	47	105	84	25
7	104	183	231	180	119	6	27	38	35	12
0	23	76	134	151	140	19	50	90	108	80

Tab. 15: Blutglukose-Werte
unter 100 g Glukose

Tab. 16: Seruminsulin-Werte
unter 100 g Glukose

Pat. Nr.	3'	5'	10'	20'	30'	40'	60'	3'	5'	10'	20'	30'	40'	60'
21	57	74	72	57	56	49	51	67	79	75	66	59	60	29
25	62	74	58	27	22	47	42	320	320	307	258	64	56	28
26	71	69	60	57	35	21	57	259	151	226	247	179	121	89
28	74	66	55	32	30	-	-	67	65	47	45	28	-	-
32	90	87	79	43	33	29	-	81	89	86	62	48	21	-
34	54	49	39	22	19	36	42	70	60	54	43	33	15	4
16	109	198	87	78	66	50	-	117	130	100	80	53	42	-
20	111	105	106	85	52	41	64	133	121	117	118	68	41	25
23	115	118	110	104	81	68	43	76	78	70	68	58	31	5
24	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	57	65	64	51	57	47	40	192	128	160	159	83	73	48
6	526	537	474	480	469	387	397	20	25	25	18	20	21	21
8	577	611	628	602	618	638	607	-	-	-	-	-	-	-
14	285	271	249	179	161	139	122	51	55	44	29	34	30	32
15	268	253	251	246	248	231	213	17	20	17	18	10	10	10
22	112	105	96	38	31	21	-	260	250	215	235	205	350	-
27	111	113	98	67	46	33	49	65	54	37	34	23	14	9
30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tab. 17: Blutglukose-Werte unter
1 g Tolbutamid

Tab. 18: Seruminsulin-Werte unter
1 g Tolbutamid

	0'	30'	60'	120'	180'	3'	5'	10'	20'	30'	40'	60'
Gruppe I	$\bar{x}_G$ 87,88	146,62	120,34	93,20	75,09	66,97	68,83	59,06	37,21	30,54	34,72	47,59
	$\bar{x}_G$ - 82,83	125,91	90,12	81,90	60,73	55,42	56,86	46,20	25,03	20,86	24,41	40,91
	$\bar{x}_G$ + 93,24	169,39	160,69	106,05	92,85	80,93	83,33	75,51	55,32	44,69	49,40	55,36
Gruppe II	$\bar{x}_G$ 91,18	151,11	149,21	130,26	99,86	94,36	112,38	89,76	77,00	63,10	50,59	52,46
	$\bar{x}_G$ - 84,41	127,38	118,52	123,94	90,20	67,38	71,14	70,05	57,04	52,00	40,85	39,60
	$\bar{x}_G$ 98,49	179,27	187,85	136,90	110,56	132,16	177,54	115,03	103,94	76,56	62,66	69,49
Gruppe III	$\bar{x}_G$ 99,72	192,89	270,77	282,68	241,71	256,98	253,75	236,54	178,53	159,55	132,83	198,34
	$\bar{x}_G$ - 44,15	111,45	171,95	165,58	114,47	125,40	120,53	108,57	60,17	47,18	34,07	73,62
	$\bar{x}_G$ +225,27	333,81	426,38	482,61	510,39	526,62	534,20	515,35	529,66	539,51	517,85	534,32
Seruminsulin (IRI)												
Gruppe I	$\bar{x}_G$ 10,44	90,70	75,20	70,45	31,59	113,24	104,81	102,14	89,23	55,73	49,69	23,19
	$\bar{x}_G$ 5,95	51,83	51,38	41,24	17,11	54,61	55,46	47,23	39,17	28,91	20,80	6,39
	$\bar{x}_G$ + 18,34	158,71	110,23	120,36	58,33	234,80	198,06	220,90	203,24	107,45	118,74	84,14
Gruppe II	$\bar{x}_G$ 9,69	52,44	65,30	56,58	24,32	122,74	111,94	107,00	100,51	64,54	44,43	18,17
	$\bar{x}_G$ - 7,27	39,63	45,76	38,55	8,10	83,73	87,80	75,88	68,50	53,00	31,05	5,67
	$\bar{x}_G$ + 12,92	69,41	93,18	83,06	73,03	179,93	142,72	150,90	147,47	78,58	63,59	58,21
Gruppe III	$\bar{x}_G$ 9,34	28,03	40,73	38,43	23,97	49,36	51,75	43,10	37,59	31,71	31,47	15,68
	$\bar{x}_G$ - 4,97	15,93	16,85	15,39	11,49	16,53	19,23	16,33	12,98	10,21	7,69	8,55
	$\bar{x}_G$ + 17,55	49,33	98,42	96,03	49,99	147,43	139,25	113,76	108,84	98,47	128,74	28,77

Tab. 21: Geometrische Mittelwerte* von Blutglukose (BG) und Seruminsulin (IRI) unter kombinierter Belastung mit 100 g Glukose oral und 1 g Tolbutamid intravenös der Gruppen I, II und III.

* Die Abweichungen vom Mittelwert entsprechen den Standardabweichungen der logarithmierten Einzelwerte.

Pat. Nr.	0'	30'	60'	120'	180'	0'	30'	60'	120'	180'
29	73	140	120	105	125	83	139	156	127	91
32	108	133	125	128	117	89	140	94	102	100
34	103	190	134	87	67	89	159	150	78	59
28	80	140	110	120	80	81	169	160	110	82
27	86	132	133	117	110	104	183	231	180	119
26	88	162	130	123	103	95	160	157	87	73
25	93	113	88	100	99	91	113	84	86	86
24	102	162	158	160	147	88	148	153	137	-
15	96	-	244	204	-	295	-	-	-	-
14	90	148	164	190	164	89	167	250	296	286

Tab. 23a: Blutglukose-Werte
unter 100 g Glukose
postoperativ

Tab. 23b: Blutglukose-Werte
unter 100 g Glukose
bei der Nachunter-
suchung

Literaturverzeichnis

1. Aderka, D., Shaklai, M., Doron, M., Laron, Z., Pinkhas, J., de Vries, A.:
Phenytoin in Metastatic Insulinoma.
J.Am.Med.Ass. 234:1119. (1975)
2. Alfidi, R., Bhyun, D.S., Crile, G.jr., Hawk, W.: Arteriography and Hypoglycemia.
Surg.Gynec. Obstet. 133:447-452 (1971)
3. Banting, F.G., Best, C.H.: The internal secretion of the pancreas.
J.Lab.Clin.Med. 7:251-266 (1922), Pancreatic extracts.
J.Lab.Clin.Med. 7:464-472 (1922)
4. Becker, W.H., Schultis, K., Sailer, F.X.: Zur Pathophysiologie und
Chirurgie des Hyperinsulinismus.
Zbl.Chir. 92:1342-1346 (1967)
5. Belton, N.R., Etheridge, J.E.jr., Millichap, J.G.: Effects of convulsions
and anticonvulsants on blood sugar in rabbits.
Epilepsia 6:243-249 (1965)
6. Berger, A., Brücke, P., Fritsch, A., Kotscher, E., Pokieser, H.:
Zur Diagnostik des Inselzelladenoms mittels viszeraler Angiographie.
Zbl.Chir. 92:2184-2187 (1967)
7. Berger, M., Berchtold, P., Cüppers, H.-J., Grünekle, D., Wiegelmann, W.,
Schütte, M., Gries, F.A., Zimmermann, H.: Neue Gesichtspunkte zur klini-
schen Diagnostik von Insulinomen
Med.Welt 27 (N.F.): 1105-1106 (1976)
8. Blau, M., Bender, M.A.: Seleno Methionine for Visualisation of Pancreas
by isotope Scanning.
Radiology 78:974. (1962)
9. Bodner, E.: Fehlerquellen bei der Diagnostik und Therapie des organischen
Hyperinsulinismus.
Acta chir.Austriaca 4:116-119 (1972)
10. Boening, H., Bertolini, R.: Leitfaden der Entwicklungsgeschichte des
Menschen.
7. Auflage, Leipzig, Edition Leipzig, 1963
11. Bookstein, J.J., Oberman, A.: Appraisal of Selective Angiography in Localizing
Islet-Cell Tumors of the Pancreas.
Radiology 86:682-685 (1966)

12. Bosadjiewa, E., Ticholov, K., Daschin, V.: Ober die Insulomkrankheit und ihre Besonderheiten im Kohlenhydratstoffwechsel.
Münch. Med. Wschr. 106:198-203 (1964)
13. Bottermann, P., Schwarz, K., Kollmannsberger, A., Kopetz, K.: Zur klinischen Diagnostik von Inselzelladenomen. Klinische Erfahrungen und diagnostisches Vorgehen beim organischen Hyperinsulinismus.
Med. Klin. 64:479-488 (1969)
14. Christensen, S.E., Hansen, A.P., Lundbek, K., Ørskov, H., Seyer-Hansen, K.: Somatostatin and Insulinoma.
Lancet 1975, I:1426.
15. Crain, E.L., Thorn, G.W.: Functioning pancreatic islet cell adenomas: review of literature and presentation of two new differential tests.
Medicine 28:427-447 (1949)
16. Creutzfeldt, W., Frerichs, H., Ketterer, H., Feurle, G., Arnold, R.: Die klinischen Syndrome hormonal aktiver Pankreastumoren. Diagnose und Differentialdiagnose.
Chirurg 42:97-105 (1971)
17. Cudworth, A.G., Cunningham, J.L.: The Effect of Diphenylhydantoin on Insulin Response.
Clin. Sci. Molec. Med. 46:131-136 (1974)
18. Curnow, R.T., Carey, R.M., Taylor, A., Johanson, A., Murad, F.: Somatostatin inhibition of Insulin and Gastrin Hypersecretion in Pancreatic Islet-Cell Carcinoma.
N. Engl. J. Med. 292:1385-1386 (1975)
19. Deininger, H.K.: Die Möglichkeiten der radiologischen Diagnostik des Insulinoms.
Radiologe 14:173-181 (1974)
20. DePeyster, F.A.: Planning the Appropriate Operations for Islet Cell Tumors of the Pancreas.
Surg. Clin. N. Amer. 50:133-146 (1970)
21. Drash, A., Wolff, F.: Drug Therapy in Leucine-Sensitive Hypoglycemia.
Metabolism, Vol. 13, No. 6, 487-492 (1964)
22. Egli, F., Girard, J., Kapp, J.P., Heitz, Ph.: Insulinoma. Diagnostic problems in a 12-year-old boy.
Acta paediat. scand. 61:618-622 (1972)
23. Epstein, H.Y., Abrams, R.M., Beranbaum, E.R., Localio, S.A.: Angiographic Localization of Insulinomas: High Reported Success Rate and Two Additional Cases.
Ann. Surg. 169:349-354 (1969)

24. Fajans, S.S., Floyd, J.C. jr., Knopf, R.F., Rull, J., Guntsche, E.M., Conn, J.W.: Benzothiadiazine suppression of insulin release from normal and abnormal islet tissue in man.
J.Clin.Invest. 45:481-492 (1966)
25. Fajans, St.S., Floyd, J.C. jr., Thiffault, C.A., Knopf, R.F., Timothy, S., Harrison, S., Conn, J.W.: Further Studies on Diazoxide Suppression of Insulin Release from abnormal and normal Islet Tissue in Man.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 150:261-280 (1968)
26. Floyd, J.C. jr., Fajans, St.S., Knopf, R.F., Conn, J.W.: Plasma Insulin in Organic Hyperinsulinism: Comparative Effects of Tolbutamide, Leucine and Glucose.
J.Clin.Endocr. 24:747-760 (1964)
27. Fonkalsrud, E.W., Dilley, R.B., Longmire, W.P. jr.: Insulin Secreting Tumors of the Pancreas.
Ann.Surg. 159:730-741 (1964)
28. Fulton, R.E., Sheedy, P.F., McIlrath, D.C., Ferris, D.O.: Preoperative Angiographic Localization of Insulin-Producing Tumors of the Pancreas.
Am.J.Roentgenol. 123:367-377 (1975)
29. Goel, Y., Dubovsky, E., McDonald, M.: Pancreatic Visualization with ⁷⁵Se-Selenomethionine after Surgery.
J.Nucl.Med. 13:765-766 (1972)
30. Gordon, D.L., Airan, M.C., Suvanich, S.: Visual identification of an insulinoma using methylene blue.
Brit.J.Surg. 61:363-364 (1974)
31. Gottsmann, M., Landgraf, R., Londong, W., v.Werder, K.: Einfluß von Somatostatin auf die orale Glucosetoleranz bei autonomer Mehrsekretion von Wachstumshormon, Prolaktin oder Insulin.
Klin.Wschr. 53:1161-1166 (1975)
32. Gray, R.K., Rösch, J., Grollman, J.H. jr.: Arteriography in the Diagnosis of Islet-Cell-Tumors.
Radiology 97:39-44 (1970)
33. Gressner, P., Dahlmann, W., Prill, A., Rieling, K.: Zentralnervöse neurologische Herdstörungen bei Hypoglykämie. Wechselnde neurologische Herdsymptomatik durch Glykopenie bei Inselzelladenom.
Med.Klin. 68:371-376 (1973)
34. Grözinger, K.-H.: Klinik der endokrinen Pankreasgeschwülste.
Med.Welt 1967:2611-2621
35. Grosser, O., Ortmann, R.: Grundriss der Entwicklungsgeschichte des Menschen.
5. Auflage, Berlin, Springer, 1959

36. Grunt, J.A., Pallotta, J.A., Soeldner, J.S.: Blood Sugar, Serum Insulin and Free Fatty Acid Interrelationships During Intravenous Tolbutamide Testing in Normal Young Adults and in Patients with Insulinoma. *Diabetes* 19:122-126 (1970)
37. Gutsche, H., Holler, H.D.: Diabetes Epidemiology in Europe. Stuttgart, Thieme, 1975
38. Harris, S.: Hyperinsulinism and Dysinsulinism. *J.Amer.med.Ass.* 83:729-733 (1924)
39. Harrison, T.S., Child, C.G., Fry, W.J.F., Floyd, J.C.jr., Fajans, St.S.: Current Surgical Management of Functioning Islet Cell Tumors of the Pancreas. *Ann.Surg.* 178:485-495 (1973)
40. Heger, N., Bayindir, S., Ristig, W.: Zur angiographischen Lokalisation von Inselzellgeschwülsten des Pankreas. *Med.Welt* 1969:1999-2003
41. Herbert, V., Lau, K.-S., Gottlieb, C.W., Bleicher, S.J.: Coated Charcoal Immunoassay of Insulin. *J.Clin.Endocr.* 25:1375-1384 (1965)
42. Hofeldt, F.D., Dippe, S.E., Levin, S.R., Karam, J.H., Blum, M.R., Forsham, P.H.: Effects of Diphenylhydantoin upon Glucose-induced Insulin Secretion in Three Patients with Insulinoma. *Diabetes Vol.* 23: 192-198 (1974)
43. Hoffman, W.S.: A rapid Photoelectric Method for the Determination of Glucose in Blood and Urine. *J.Biol.Chem.* 120:51-55 (1937)
44. Howland, G., Campbell, W.R., Maltby, E.J., Robinson, W.L.: Dysinsulinism: Convulsions and Coma Due to Islet Cell Tumor of the Pancreas with Operation and Cure. *J.Am.Med.Ass.* 93:674-679 (1929)
45. Irmer, W., Daweke, H., Wedell, J., Grünekle, D., Schmitt, H., Jünemann, A.: Zur Diagnostik und Therapie der Inselzelladenome. *Dtsch.med.Wschr.* 94:1-9 (1969)
- 46a. Keaveny, T.V., Fitzgerald, P.A., McMullin, J.P.: Selective parathyroid and pancreatic staining. *Brit.J.Surg.* 56:595-597 (1969)
- 46b. Keaveny, T.V., Tawes, R., Belzer, F.O.: A New Method for Intra-Operative Identification of Insulinomas. *Brit.J.Surg.* 58:233-234 (1971)
47. Knopp, R.H., Sheinin, J.C., Freinkel, N.: Diphenylhydantoin and an Insulin-Secreting Islet Adenoma. *Arch.Intern.Med.* 130:904-908 (1972)

48. Kümmerle, F.: Hormonaktive Tumoren. Chirurgisches Referat.
Langenbecks Arch.Chir. 329:451-463 (1971)
49. Laroche, G.P., Ferris, D.O., Priestley, J.T., Scholz, D.A., Dockerty, M.B.: Hyperinsulinism. Surgical Results and Management of Occult Functioning Islet Cell Tumor: Review of 154 Cases.
Arch.Surg. 96:763-772 (1968)
50. Levin, S.R., Booker, J., Smith, D.F., Grodsky, G.M.: Inhibition of insulin secretion in vitro by diphenylhydantoin.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 30:400-401 (1970)
51. Lorenzi, M., Gerich, J.E., Karam, J.H., Forsham, P.H.: Failure of Somatostatin to Inhibit Tolbutamide-Induced Insulin Secretion in Patients with Insulinomas: A Possible Diagnostic Tool.
J.Clin.Endocrinol.Metab. 40:1121-1124 (1975)
52. Marks, V., Clifford, F., Samols, E.: Hyperinsulinism due to Metastasizing Insulinoma: Treatment with Diazoxide.
Proc.Roy.Soc.Med. 58:577-578 (1965)
53. Marks, V.: Diagnosis of insulinoma.
Gut 12:835-843 (1971)
54. McGarity, W.C., Brantley, J.W.: Surgical Approach to Insulinomas.
Am.J.Surg. 119:705-708 (1970)
55. McGarity, W.C., Miles, A.E., Hoffmann, J.C.: Angiographic Diagnosis and Localization of Endocrine Tumors.
Ann.Surg. 173:583-592 (1971)
56. Mengoli, L., Le Quesne, L.P.: Blind Pancreatic Resection for Suspected Insulinoma: A Review of the Problem.
Brit.J.Surg. 54:749-756 (1967)
57. Meythaler, F.: Pancreopathia hypoglycaemica. Inselzell-Hyperplasie - Adenome - Karzinome mit Hyperinsulinismus.
Landarzt 42:368-376 (1966)
58. Meythaler, F., Müller, A.: Pancreopathia hypoglycaemia.
Aerztl.Forsch. 20:337-350, 467-499, 518-548 (1966)
59. Moss, N.H., Rhoads, J.E.: Hyperinsulinism and islet cell tumors of the pancreas. In: Howard, J.M. and Jordon, G.L.jr. (ed.)
Surgical Diseases of the Pancreas 321-441, Philadelphia, Lippincott, 1960
60. Murray-Lyon, I.M., Alf, E., Williams, R.: Treatment of multiple-hormone-producing malignant islet-cell tumour with streptozotocin.
Lancet 1968, II:895-898
61. Nicholls, A.G.: Single adenoma of the pancreas arising from an island of Langerhans.
J.Med.Res. 3:385.. (1902)

62. Nieschlag, E., Wombacher, H., Kroeger, F.J., Habighorst, L.V.: Therapie eines metastasierenden Inselzell-Tumors mit Streptozotocin. *Acta Endocrinol.* 67:405-416 (1971)
63. Olsson, O.: Angiographic Diagnosis of an Islet Cell Tumor of the Pancreas. *Acta Chir.Scand.* 126:346-351 (1963)
64. Otto, P., Lucke, C., Mitzkat, H.-J.: Sonographische Darstellung eines Inselzelladenoms. *Dtsch.med.Wschr.* 99:2344-2347 (1974)
65. Raithel, D., Mühe, E., Willital, G.: Operative und konservative Behandlung des Hyperinsulinismus. *Chirurg* 42:121-124 (1971)
66. Rakieten, N., Rakieten, M.L., Nadkarni, M.V.: Studies on the diabetogenic action of streptozotocin. *Cancer Chemother.Rep.* 29, 91-98 (1963)
67. Rhys Davies, E.: The Radiological and Scintigraphic Investigation of Spontaneous Hypoglycaemia. *Clin.Radiol.* 24:177-184 (1973)
68. Robins, J.M., Bookstein, J.J., Oberman, H.A., Fajans, St.S.: Selective Angiography in Localizing Islet-Cell Tumors of the Pancreas. A Further Appraisal. *Radiology* 106:525-528 (1973)
69. Rubányi, P., Siklós, I.: Chirurgische Behandlung der Insulome. *Zbl.Chir.* 97:1153-1161 (1972)
70. Schein, P., Kahn, R., Gorden, P., Wells, S., DeVita, V.T.: Streptozotocin for Malignant Insulinomas and Carcinoid Tumor. Report of Eight Cases and Review of the Literature. *Arch.Intern.Med.* 132:555-561 (1973)
71. Skjoldborg, H., Madsen, B.: Selective Angiography in Surgical Management of Pancreatic Insulinomas. *Acta Chir.Scand.* 137:169-174 (1971)
72. Spelsberg, F., Kemkes, B.M., Landgraf, R.: Intraoperative Vitalfärbung von Insulinomen mit Toluidinblau-O. *Chirurg* 47:50-51 (1976)
73. Stefanini, P., Carboni, M., Patrassi, N., Basoli, A.: Beta-islet cell tumors of the pancreas: Results of a study on 1.067 cases. *Surgery* 75:597-609 (1974)
74. Stefanini, P., Carboni, M., Patrassi, N., Basoli, A.: The surgical treatment of occult insulinomas: a review of the problem. *Br.J.Surg.* 61: 1-4 (1974)

75. Stefanini, P., Carboni, M., Patrassi, N., DeBernadinis, G., Negro, P., Blandamura, V.: The Value of Arteriography in the Diagnosis and Treatment of Insulinomas.
Am.J.Surg. 131:352-356 (1976)
76. Steinke, J., Soeldner, J.S.: Hypoglycaemia Due to Islet Cell Tumors.
14. Symp.Dtsch.Ges.Endokr. 111-119 (1968)
77. Stelzner, F.: Zur chirurgischen Behandlung des Insulinoms.
Langenbecks Arch.Chir. 328:349-363 (1971)
78. Tamburrano, G., Fallucca, F., Mirabella, C., Andreani, D.: Insulin und Glucagon Secretion after Somatostatin in Insulimona.
Diabetologia 11:379. (1975)
79. Terbrüggen, A.: Inseladenome und Spontanhypoglykaemie.
Klin.Wschr. 24/25:310-312 (1947)
- 80.: Thomas, R.L., Robinson, A.E., Johnsrude, I.S., Goodrich, J.K., Lester, R.G.: The Demonstration of an Insulin and Gastrin Producing Pancreatic Tumor by Angiography and Pancreatic Scanning.
Am.J.Roentgenol. 104:646-651 (1968)
81. Unger, R.H., Ketterer, H., Duprê, J., Eisentraut, A.M.: The Effects of Secretin, Pancreozymin, and Gastrin on Insulin and Glucagon Secretion in Anesthetized Dogs.
J.Clin.Invest. 46:630-645 (1967)
82. van de Weyer, K.H., Overzier, C., Kümmerle, F.: Zur klinischen und röntgenologischen Diagnostik bei Hyperinsulinismus.
Radiologe 9:281-290 (1969)
83. van de Weyer, K.H.: Radiologische Diagnostik hormonaktiver Tumoren.
Langenbecks Arch.Chir. 329:437-451 (1971)
84. Wegienka, L.C., Simpson, R.G., Karam, J.H., Forsham, P.: Clinical Experience with Diazoxide.
Ann.N.Y.Acad.Sci. 150:383-394 (1968)
85. Whipple, A.O., Frantz, V.K.: Adenoma of Islet Cells with Hyperinsulinism.
Ann.Surg. 101:1299-1335 (1935)
86. Whipple, A.O.: Hyperinsulinism in Relation to Pancreatic Tumors.
Surgery 16:289-305 (1944)
87. White, R.R., Koutras, P.: Surgical Treatment of Organic Hyperinsulinism. With a Report of 11 Cases.
Postgrad.Med. 51:99-106 (1972)
88. Wide, L., Porath, J.: Radioimmunoassay of proteins with the use of Sephadex-coupled antibodies.
Biochim.Biophys.Acta 130:257-260 (1966)

89. Wilder, R.M., Allan, F.N., Power, W.H., Robertson, H.E.:
Carcinoma of the Islands of the Pancreas: Hyperinsulinism and
Hypoglycemia.
J.Am.Med. Ass. 89:348-355 (1927)
90. Yalow, R.S., Berson, S.A.: Immunoassay of Endogenous Plasma Insulin in
Man.
J.Clin.Invest. 39:1157-1175 (1960)
91. Zenker, R., Bedacht, R., Zimmermann, H.: Die Bedeutung der Angiographie
für die Therapie bei Inselzellgeschwülsten.
Münch.Med.Wschr. 108:1691-1696 (1966)
92. Zenker, R., Bedacht, R., Grabiger, A.: Die Erkennung und Behandlung
von Inselzellgeschwülsten.
Münch.Med.Wschr. 110:1696-1703 (1968)
93. Zilker, T., Ermler, R., Paterek, K., Bottermann, P.: C-Peptid-Sekretion
in Abhängigkeit von der Glukose- und Insulinkonzentration im
Serum - Ein Beitrag zur Frage der Autoregulation der Insulinsekretion.
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 83:1385-1388 (1977)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof.Dr.R.Sailer für die Überlassung des Themas und die Anteilnahme und Hilfe bei der Ausarbeitung danken.

Für die Überlassung der Vor- und Nachuntersuchungsergebnisse und die Anregungen bei der Auswertung danke ich den Herren Dr.med.H.-J.Cüppers und Priv.Doiz.Dr.med.D.Grünekle, aus der II. Medizinischen Klinik und dem Diabetesforschungsinstitut der Universität Düsseldorf.

LEBENS LAUF

Am 21. Mai 1941 wurde ich, Margarete Kleinschmidt, geb. Heller, als Tochter des Kaufmanns Fritz Heller und seiner Frau Margarete, geb. Rempen, in Schwäbisch Hall geboren.

Nach Absolvierung von 5 Grundschuljahren besuchte ich zuerst das Mädchengymnasium in Schwäbisch Hall, ab dem 24.4.1957 das Gymnasium bei St. Michael, wo ich am 28.2.1961 die Reifeprüfung ablegte.

Im Sommer-Semester 1961 begann ich mein Medizin-Studium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen und bestand dort am 16.4.1964 die Ärztliche Vorprüfung. Nach dem 1. klinischen Semester in Tübingen setzte ich im Wintersemester 1964/65 und SS 1965 meine medizinischen Studien an der Universität in Wien fort.

Am 22.7.1965 heiratete ich den Arzt Dr. Frieder-Ernst Kleinschmidt und absolvierte das 4. und 5. klinische Semester an der Universität Düsseldorf.

Am 22.6.1966 wurde unsere Tochter Anja, am 26.7.1967 und am 18.12.1969 unsere Söhne Michael und Daniel geboren. Wegen dieser familiären Situation brach ich mein Studium ab. Im Sommer-Semester 1972 nahm ich an der Universität Düsseldorf meine medizinischen Studien wieder auf und bestand dort nach 4 weiteren klinischen Semestern am 16.9.1974 die Ärztliche Prüfung.

Meine Medizinalassistentenzeit verbrachte ich vom 1. Januar 1975 bis zum 31. Mai 1975 an der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Düsseldorf. In der Zeit vom 1. September 1975 bis zum 31. März 1976 arbeitete ich als Medizinalassistentin auf der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses Düsseldorf-Benrath. Am 15. November 1976 erhielt ich die Approbation als Arzt.

Durch die familiären Verpflichtungen habe ich nach Abschluß der Medizinalassistentenzeit meine Tätigkeit als Ärztin vorläufig aufgegeben.

THE FIRST PART OF THE BOOK IS A HISTORY OF THE
 UNITED STATES FROM 1776 TO 1865. THE SECOND PART
 IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1865 TO 1900.
 THE THIRD PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1900 TO 1914.
 THE FOURTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1914 TO 1918.
 THE FIFTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1918 TO 1921.
 THE SIXTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1921 TO 1924.
 THE SEVENTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1924 TO 1927.
 THE EIGHTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1927 TO 1930.
 THE NINTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1930 TO 1933.
 THE TENTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1933 TO 1936.
 THE ELEVENTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1936 TO 1939.
 THE TWELFTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1939 TO 1942.
 THE THIRTEENTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1942 TO 1945.
 THE FOURTEENTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1945 TO 1948.
 THE FIFTEENTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1948 TO 1951.
 THE SIXTEENTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1951 TO 1954.
 THE SEVENTEENTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1954 TO 1957.
 THE EIGHTEENTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1957 TO 1960.
 THE NINETEENTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1960 TO 1963.
 THE TWENTIETH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1963 TO 1966.
 THE TWENTY-FIRST PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1966 TO 1969.
 THE TWENTY-SECOND PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1969 TO 1972.
 THE TWENTY-THIRD PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1972 TO 1975.
 THE TWENTY-FOURTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1975 TO 1978.
 THE TWENTY-FIFTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1978 TO 1981.
 THE TWENTY-SIXTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1981 TO 1984.
 THE TWENTY-SEVENTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1984 TO 1987.
 THE TWENTY-EIGHTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1987 TO 1990.
 THE TWENTY-NINTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1990 TO 1993.
 THE THIRTIETH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1993 TO 1996.
 THE THIRTY-FIRST PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1996 TO 1999.
 THE THIRTY-SECOND PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 1999 TO 2002.
 THE THIRTY-THIRD PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 2002 TO 2005.
 THE THIRTY-FOURTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 2005 TO 2008.
 THE THIRTY-FIFTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 2008 TO 2011.
 THE THIRTY-SIXTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 2011 TO 2014.
 THE THIRTY-SEVENTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 2014 TO 2017.
 THE THIRTY-EIGHTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 2017 TO 2020.
 THE THIRTY-NINTH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 2020 TO 2023.
 THE FORTIETH PART IS A HISTORY OF THE UNITED STATES FROM 2023 TO 2026.



